

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**ESTUDIO DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA ENOXAPARINA  
PARA LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA  
VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR PATOLOGÍA  
MÉDICA.**

TESIS DOCTORAL

M<sup>a</sup> GEMA BALDOMINOS UTRILLA  
ALCALÁ DE HENARES, 2009

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**ESTUDIO DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA ENOXAPARINA  
PARA LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA  
VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR PATOLOGÍA  
MÉDICA.**

Memoria presentada por M<sup>a</sup> Gema Baldominos Utrilla para optar al grado de

Doctora

Alcalá de Henares, 2009

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al Dr. Montero Ruiz, director de esta tesis, que me sugirió el camino a seguir y que además me ha acompañado en el largo trayecto que he tenido que recorrer hasta llegar al buen puerto que supone esta Tesis. Sus profundos conocimientos científicos, sus consejos y su infinita paciencia en estos años de trabajo han sido de capital ayuda para culminar este ilusionante proyecto que pretende aportar los resultados de mi investigación al mundo de la investigación científica en Farmacia y Medicina.

A Dña. Catatina Beceiro, que desde su gran experiencia en el manejo y procesamiento de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos, me ha facilitado cuanta información he necesitado para completar este trabajo.

A la Universidad de Alcalá de Henares, en la que realicé mi licenciatura en Farmacia y en la que ahora tengo la gran satisfacción de leer la Tesis Doctoral. Especialmente, quiero mostrar mi agradecimiento al Dr. Álvarez de Mon, director del Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares, que tan amablemente ha puesto a mi disposición los recursos de su Área, cruciales para la lectura de esta Tesis.

A la Dra. Salido, que me ha allanado el complejo terreno de la codificación de los diagnósticos y todos los entresijos de los archivos de las historias clínicas.

A mis amigas Carmen, Charo y Pilar que con sus buenos consejos desde sus experiencias profesionales en radiología, farmacoterapia y neumología, me han impulsado desde la amistad y desde sus profundos conocimientos en la elaboración de este trabajo, especialmente cuando me flaqueaban las fuerzas.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, por su apoyo y compañerismo; así como a los residentes que se han formado y se están formando con nosotros, porque nos estimulan a seguir aprendiendo y mejorando con ilusión.

Al Dr. Francisco Bernabeu y a D. Fernando Ávila por la información que me dieron sobre las aplicaciones informáticas del hospital. Así como por su gran ayuda en la pelea final con el soporte informático, muy importante en este trabajo.

Al Hospital Universitario Príncipe de Asturias y a su bibliotecaria Dña. Rosa Trueba, por brindarme todo lo necesario para llevar a cabo este trabajo.

Por último, a todas aquellas personas que se han cruzado en este camino y que directa o indirectamente han contribuido a que este proyecto que ha sido un anhelo en mi vida, sea hoy una realidad.

**DEDICATORIA:**

A mis padres: Miguel y Rosario  
y a mis hermanos.

## ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
ABREVIATURAS.....	5
ABSTRACT.....	6
<b>1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....</b>	<b>9</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
2.1. Concepto-definición de ETEV.....	13
2.2. Fisiopatogenia de la ETEV.....	14
2.2.1. Coagulación sanguínea.....	14
2.2.1.1. Bases moleculares de la coagulación.....	14
2.2.1.2. Activación de la coagulación.....	16
2.2.2. Regulación de la coagulación.....	21
2.2.2.1. Factores protectores de la coagulación:.....	21
I. Inhibidores de la coagulación sanguínea.....	21
II. Sistema de la fibrinólisis.....	23
2.2.2.2. Factores favorecedores de la coagulación:.....	24
I. Activación de la coagulación sanguínea.....	24
II. Estasis venoso.....	25
III. Lesiones de la pared vascular.....	25
2.2.3. Factores clínicos de riesgo de ETEV.....	25
2.3. Historia natural de la ETEV.....	36
2.4. Epidemiología de la ETEV.....	42
2.4.1. El problema de los éxitus no estudiados.....	44
2.5. Diagnóstico de la ETEV.....	45
2.5.1. Diagnóstico de la Trombosis Venosa Profunda:.....	45
2.5.1.1. Sospecha clínica y diagnóstico diferencial.....	45
2.5.1.2. Técnicas de diagnóstico biológico.....	47
2.5.1.3. Técnicas diagnósticas por imagen.....	48
2.5.2. Diagnóstico del Tromboembolismo Pulmonar:.....	49
2.5.2.1. Sospecha clínica y diagnóstico diferencial.....	49

2.5.2.2. Técnicas de diagnóstico biológico.....	50
2.5.2.3. Técnicas diagnósticas por imagen.....	50
2.6. Profilaxis primaria de la ETEV.....	52
2.6.1. Métodos no farmacológicos.....	52
2.6.1.1. Métodos compresivos-mecánicos.....	52
2.6.1.2. Movilización precoz.....	53
2.6.2. Métodos farmacológicos.....	53
2.6.2.1. Anticoagulantes orales.....	53
2.6.2.2. Otros anticoagulantes .....	56
2.6.2.3. Heparina no fraccionada.....	57
2.6.2.4. Heparinas de bajo peso molecular.....	59
I. Propiedades biofísicas y efecto anticoagulante.....	62
II. Farmacocinética.....	63
III. Eficacia.....	64
a. Ensayos clínicos.....	64
b. Indicaciones.....	69
c. Posología.....	70
IV. Seguridad.....	72
a. Reacciones adversas.....	72
b. Precauciones.....	74
c. Contraindicaciones.....	76
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>78</b>
<b>4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>80</b>
4.1. Entorno.....	80
4.2. Diseño.....	82
4.3. Pacientes.....	83
4.3.1. Criterios de inclusión.....	83
4.3.2. Criterios de exclusión.....	83
4.3.3. Definición de grupos de pacientes.....	85
4.4. Descripción de las variables del estudio.....	86
4.4.1. Variables de efectividad.....	86
4.4.2. Variables de seguridad.....	86

4.5. Material:.....	92
4.5.1. Descripción de las bases de datos del HUPA.....	92
4.5.1.1. Conjunto Mínimo Básico de Datos.....	93
4.5.1.2. HP-Doctor .....	95
4.5.1.3. Servolab .....	95
4.5.1.4. Bases de datos del Servicio de Farmacia.....	96
4.6. Método:.....	98
4.6.1. Obtención de datos.....	98
4.6.2. Análisis.....	103
4.6.3. Estudio estadístico.....	103
4.6.4. Análisis económico.....	104
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>107</b>
<b>5.1. ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD .....</b>	<b>109</b>
5.1.1. Análisis de efectividad de la población de pacientes sin enoxaparina y con enoxaparina.....	109
5.1.2. Análisis de efectividad de la población de pacientes según las dosis de enoxaparina.....	115
5.1.3. Influencia del día de inicio del tratamiento en el desarrollo de la ETEV.	119
5.1.4. Análisis de los pacientes con ETEV según hayan sido tratados o no con enoxaparina.....	121
<b>5.2. ANÁLISIS DE SEGURIDAD.....</b>	<b>125</b>
5.2.1. Análisis de las complicaciones hemorrágicas en la población de pacientes sin enoxaparina y con enoxaparina.....	126
5.2.2. Análisis de las complicaciones hemorrágicas en la población de pacientes según las dosis de enoxaparina.....	131
5.2.3. Análisis de los pacientes con enoxaparina según la presencia o no de complicaciones hemorrágicas.....	135
5.2.4. Análisis de la aparición de trombopenias en la población de pacientes sin y con enoxaparina.....	139
5.2.5. Análisis de la aparición de trombopenias en la población de pacientes según las dosis de enoxaparina.....	145
5.2.6. Análisis de los pacientes con enoxaparina según la presencia o no de trombopenias.....	147



5.2.7. Análisis de los pacientes con enoxaparina según la presencia o no de ETEV.....	151
5.3. ESTUDIO ECONÓMICO.....	155
6. <b>DISCUSIÓN</b> .....	157
7. <b>CONCLUSIONES</b> .....	177
8. <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	180

## ABREVIATURAS:

<b>ACCP:</b> American College of Chest Physicians.	<b>n:</b> Tamaño de la muestra.
<b>ACVA:</b> Accidente cerebrovascular agudo.	<b>NNT:</b> Número necesario a tratar.
<b>AGEMED:</b> Agencia Española del Medicamento.	<b>OMS:</b> Organización Mundial de la Salud.
<b>AT:</b> Antitrombina III.	<b>OR:</b> Odds ratio.
<b>B:</b> Bemiparina.	<b>OTV:</b> Otras trombosis venosas.
<b>CIE-9-MC:</b> Clasificación internacional de enfermedades.	<b>P:</b> Placebo.
<b>CMBD:</b> Conjunto mínimo básico de datos.	<b>p:</b> Probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta.
<b>CPB:</b> Carboxipeptidasa B.	<b>PAI-1:</b> Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.
<b>D:</b> Dalteparina.	<b>PC:</b> Proteína C.
<b>E:</b> Enoxaparina.	<b>PF4:</b> Factor 4 de las plaquetas.
<b>EC:</b> Ensayos clínicos.	<b>PS:</b> Proteína S.
<b>EMEA:</b> Agencia Europea del Medicamento.	<b>RMN:</b> Resonancia Magnética Nuclear.
<b>EPCR:</b> Receptor endotelial de la proteína C.	<b>RR:</b> Reducción de riesgo.
<b>EPOC:</b> Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	<b>RRA:</b> Reducción de riesgo absoluto.
<b>ETEV:</b> Enfermedad tromboembólica venosa.	<b>RRR:</b> Reducción de riesgo relativo.
<b>F:</b> Fondaparinux.	<b>SC:</b> Subcutáneo.
<b>FDA:</b> Food and Drug Administration.	<b>SCA:</b> Síndrome coronario agudo.
<b>FT:</b> Factor tisular.	<b>SDMDU:</b> Sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias.
<b>FT-VIIa:</b> Complejo factor tisular-VIIa.	<b>SNC:</b> Sistema nervioso central.
<b>GLA:</b> Ácido gamma-carboxiglutámico.	<b>SPT:</b> Síndrome post-trombótico.
<b>GRD:</b> Grupo relacionado diagnóstico.	<b>T:</b> Tinzaparina.
<b>Hb:</b> Hemoglobina.	<b>TAC:</b> Tomografía Axial Computerizada.
<b>HBPM:</b> Heparinas de bajo peso molecular.	<b>TAFI:</b> Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina.
<b>HDA:</b> Hemorragia digestiva alta.	<b>TEP:</b> Tromboembolismo pulmonar.
<b>HIS:</b> Sistema de información hospitalaria.	<b>TFPI:</b> Inhibidor de la vía del factor tisular.
<b>HNF:</b> Heparina no fraccionada.	<b>TM:</b> Trombomodulina.
<b>HP-HIS:</b> Hewlett Packard-HIS.	<b>TP:</b> Tiempo de protrombina.
<b>HR:</b> Hazard ratio.	<b>tPA:</b> Activador tisular del plasminógeno.
<b>HUPA:</b> Hospital Universitario Príncipe de Asturias.	<b>APTT:</b> Tiempo de tromboplastina parcial activado.
<b>IAM:</b> Infarto agudo de miocardio.	<b>TVP:</b> Trombosis venosa profunda.
<b>IC 95%:</b> Intervalo de confianza del 95%.	<b>UCI:</b> Unidad de Cuidados Intensivos.
<b>IIa:</b> Trombina.	<b>UI:</b> Unidades Internacionales.
<b>INR:</b> Índice Internacional Normalizado.	<b>uPA:</b> Activador del plasminógeno tipo urokinasa.
<b>IR:</b> Insuficiencia renal.	
<b>N:</b> Nadroparina.	

## **ABSTRACT**

### **Background:**

Deep venous thromboembolism is a usual and dangerous complication among hospitalised patients that can be prevented. Clinical symptoms are usually absent or are unspecific. Therefore, adequate primary prevention in high risk patients is of great importance. Thromboembolism prophylaxis is quite well established in surgical patients while knowledge about its benefit in medical patients is not as clear. Published studies are few and some important groups of patients with frequent syndromes have been excluded. Thus, it is very important to know how thromboprophylaxis is performed in daily clinical practice in the medical area, its effectiveness and its safety. The aims of this study were to assess the efficacy and safety of enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism in medical inpatients in daily clinical practice, to assess the association between enoxaparin administration delay and venous thromboembolism development and to perform a pharmacoeconomic evaluation.

### **Methods:**

This was a retrospective, observational longitudinal descriptive study performed at the “Hospital Universitario Príncipe de Asturias”. Patients included were medical inpatients older than fifteen years that were hospitalized between April 1<sup>st</sup> 1999 and December 31<sup>st</sup> 2005. Haematological patients were excluded. Administrative databases and the patient’s clinical record were used to obtain the data (*Conjunto Mínimo Básico de Datos*, Pharmacy database, analytic database). Patients were stratified in those receiving subcutaneous enoxaparin daily and those who did not; those receiving 20 mg of enoxaparin, 40 mg of enoxaparin or more than 40 mg of enoxaparin. The efficacy outcome was thromboembolism event defined as the combination of deep vein thrombosis and symptomatic pulmonary embolism detected by imaging methods. Safety outcomes were bleeding complications and thrombocytopenia during the hospitalisation time. The outcomes were adjusted for confounding factors (age, sex and Charlson index).

**Results:**

20.515 patients in the “enoxaparin group” and 19.834 patients in the “non-enoxaparin group” were evaluated for effectiveness analysis. Among patients who received enoxaparin, 3.095 took 20 mg once daily, 17.003 received 40 mg once daily and 417 patients more than 40 mg. 36.052 patients (19.417 enoxaparin vs. 16.635 non-enoxaparin) and 40.165 patients (20.465 enoxaparin vs. non-enoxaparin) were evaluated for safety analysis of bleeding complications and thrombocytopenia respectively.

Symptomatic venous thromboembolism was detected in 0,61 % (120/19.834) of patients not treated with enoxaparin and 0,44 % (91/20.515) of patients treated with enoxaparin (OR=0,73; 95% CI: 0,56-0,96; p=0,025).

There was a significant reduction in mortality rates once adjusted for confounding factors (age, sex and Charlson Index).

The incidence of adverse effects, either bleeding or thrombocytopenia, did not differ significantly between groups.

**Conclusions:**

- Anticoagulant prophylaxis with enoxaparin was effective in preventing symptomatic venous thromboembolic events in hospitalized medical patients and reduced mortality.
- 40 mg of subcutaneous enoxaparin once daily was the most effective dose in the preventing thromboembolic events and in reducing mortality rates.
- Prophylaxis administration of enoxaparin once daily was safe (it was associated with low risk of bleeding or thrombocytopenia). It was also considered cost-effective as it's very low increase in total treatment cost per patient occurred.

## **1.-JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

## 1.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), que incluye trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), afecta cada año a 100 de cada 100.000 personas aproximadamente. Su prevalencia es menor en jóvenes (menos de 5 casos por cada 100.000 personas/año en menores de 15 años) pero se duplica según se va incrementando en 10 años la edad hasta llegar a un intervalo situado entre 450 y los 600 casos por 100.000 en personas con más de 80 años<sup>1,2</sup>. Puede afectar a individuos sanos aunque lo más frecuente es que sea una complicación de otra enfermedad, especialmente cuando se trata de pacientes hospitalizados; de hecho, la prevalencia de TEP en ingresados se ha estimado sobre un 1%<sup>3</sup> y la incidencia de TVP sin profilaxis entre un 10% y un 26%<sup>4</sup>.

Según diferentes estudios, la mortalidad asociada a TVP oscila entre un 5 y un 10,5 %, la asociada a TEP entre un 14,7 y un 23% y la de la ETE se ha estimado en un 11,6%. Estas variaciones dependen de los factores de riesgo y del tiempo a que se ha medido<sup>1,5,6,7</sup>.

Por otro lado la mortalidad hospitalaria global es de un 6,5-10 %. En cuanto a la causa de la mortalidad intrahospitalaria hay estudios que indican que la ETE es una causa de muerte muy frecuente (5,5%-26%) y varía según el tipo de estudio y periodo de seguimiento realizado y dependiendo de que el paciente haya recibido o no tratamiento trombotrópico<sup>1,8,9</sup>. En el estudio de Sandler y col<sup>10</sup> realizado sobre autopsias, encontraron que un 10% de las muertes hospitalarias ocurrían por TEP y de éstas un 24% eran en pacientes sometidos a procesos quirúrgicos y el resto en pacientes médicos. Además, cabe destacar que de los fallecidos por TEP, un 83% presentaban TVP en piernas y tan sólo el 19% de éstos habían presentado síntomas clínicos. Por tanto, dado que la mayoría de los pacientes mueren de TEP sin síntomas previos de ETE es muy importante la profilaxis primaria<sup>11</sup>. Sólo de la mitad a una cuarta parte de las TVP se diagnostican en pacientes hospitalizados o recientemente hospitalizados.

Actualmente el beneficio de la profilaxis primaria está perfectamente establecido en los pacientes quirúrgicos, en donde se dispone de gran evidencia científica. Desde hace años se empezaron a definir factores de riesgo de TVP en pacientes con patología médica y a estratificarlos según el riesgo. De hecho, con la participación de diferentes sociedades

científicas españolas fueron elaborándose protocolos para la prevención de la enfermedad tromboembólica<sup>12</sup>.

Los factores que incrementan el riesgo de TVP en pacientes con patología médica son múltiples<sup>13</sup>, pero individualmente no tienen el mismo valor predictivo y el riesgo de TVP se va incrementado en proporción al número de factores predisponentes<sup>6</sup>. El médico ha de tener en cuenta estas consideraciones a la hora de determinar el riesgo global de cada paciente y de establecer la indicación, la dosis y la duración del tratamiento tromboprolifáctico. De hecho, se han publicado modelos de evaluación ponderada para ayudar al médico en la valoración del riesgo total de desarrollar ETEV que presenta el paciente, como la guía española PRETEMED publicada en 2003<sup>14</sup> y actualizada recientemente<sup>15</sup>. Esta guía da un peso ponderado para cada factor de riesgo y establece una puntuación umbral de 4 a partir de la cual recomienda tromboprolifaxis en los pacientes con procesos médicos, ya que estiman en este valor una incidencia de ETEV de un 20%. No obstante, estas recomendaciones no están validadas.

Al contrario que en pacientes quirúrgicos, en los de patología médica la evidencia científica es menor ya que se dispone de pocos ensayos clínicos bien diseñados para la prevención de TVP como son los ensayos MEDENOX, PREVENT y ARTEMIS<sup>16,17,18</sup>. En base a estos estudios las guías de práctica clínica, como la 7th conferencia de consenso del *American College of Chest Physicians* (ACCP) en terapia antitrombótica y trombolítica, recomiendan el uso de heparinas para profilaxis de ETEV en pacientes médicos que presenten los criterios de inclusión de los ensayos clínicos: pacientes médicos que ingresan en el hospital por insuficiencia cardíaca o patología respiratoria severa o en inmovilizados que tienen otro factor de reingreso adicional como cáncer, ETEV previa, sepsis, accidente cerebro vascular agudo (ACVA), y enfermedad inflamatoria intestinal (Grado 1A)<sup>13</sup>.

Además, se ha de considerar que los ensayos publicados en pacientes médicos dejan fuera a un amplio grupo como son los que presentan una creatinina mayor de 2, los inmovilizados prolongados, aquellos con síndrome coronario agudo (SCA) reciente, los menores de 40 años o con esperanza de vida corta, entre otros. Éstos representan un porcentaje importante de los pacientes hospitalizados. En cuanto a la posología, tampoco está claramente establecida la duración del tratamiento.

Otro aspecto importante es que para establecer la seguridad de los medicamentos es necesario un seguimiento de mayor número de pacientes que el estudiado en los ensayos clínicos (EC), para conocer aquellas reacciones adversas poco o muy poco frecuentes y de este modo completar el perfil de las posibles reacciones adversas y su frecuencia. Estas consideraciones se ponen de manifiesto en publicaciones actuales<sup>19</sup>.

Por esto, junto con otros factores, es conocido que en la práctica clínica pueden darse una serie de circunstancias que modifiquen los resultados tanto en la eficacia como en la seguridad de los tratamientos trombotoprolícticos obtenidos en los EC. Por este motivo nos proponemos realizar un trabajo de investigación observacional retrospectivo para conocer la efectividad y seguridad que han tenido en nuestro hospital la trombotoprolifaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes del área médica, dada la falta de información y datos reales que hay sobre la profilaxis de ETEV en esta población de pacientes.

Nuestro entorno ofrece una oportunidad única de evaluación ya que desde hace años se utiliza sólo enoxaparina para la profilaxis de ETEV y el hospital dispone de aplicaciones informáticas que proporcionan la información necesaria para realizar el estudio sobre la totalidad de los pacientes ingresados en áreas médicas.

A continuación introduciré mi trabajo de investigación con una revisión de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento profiláctico de la ETEV.



## **2.-INTRODUCCIÓN**

## **2.- INTRODUCCIÓN**

### **2.1.- CONCEPTO-DEFINICIÓN DE ETEV**

La enfermedad trombótica venosa es un proceso grave y potencialmente mortal. Se produce por la formación de un trombo en el interior de las venas. Este trombo está formado principalmente por fibrina y glóbulos rojos sobre los que se depositan pasivamente las plaquetas, a diferencia de la trombosis arterial que está compuesto por agregados de plaquetas<sup>20</sup>.

Aunque la trombosis venosa se puede producir en cualquier vaso del organismo, el sistema afectado con mayor frecuencia es el profundo de las extremidades inferiores, seguido por las venas pélvicas. La TVP se suele clasificar en TVP distal cuando se produce por debajo de la rodilla y proximal cuando afecta al territorio femoropoplíteo o más proximal.

La mayor importancia de la TVP proximal en relación al resto, radica en la alta tasa de complicación secundaria con un proceso de riesgo vital como es el Tromboembolismo Pulmonar. El TEP se produce como consecuencia de la fragmentación y desprendimiento del trombo (émbolo) desde el sistema venoso al sistema arterial pulmonar<sup>21,22</sup>. Es por ello que a la suma de estas dos entidades: Trombosis Venos Profunda y Tromboembolismo Pulmonar se consideran dos aspectos de la misma enfermedad y se denominan Enfermedad Tromboembólica Venosa.

## **2.2.- PATOGENIA DE LA ETEV**

Antes de analizar en profundidad la patogenia de las enfermedades causadas por los trombos sanguíneos considero imprescindible revisar el proceso fisiológico de la coagulación, ya que la comprensión tanto del diagnóstico como del tratamiento de estas patologías requiere un adecuado conocimiento del mismo.

### **2.2.1.- COAGULACIÓN SANGUÍNEA**

La coagulación es un proceso dinámico en el que está implicado el endotelio vascular, los factores de la coagulación plasmáticos y las plaquetas. Se producen reacciones proteolíticas sucesivas entre diferentes proteínas con el objetivo de convertir el fibrinógeno, que es una proteína soluble del plasma, en fibrina que es insoluble, siendo un componente fundamental para la formación del trombo. El trombo tiene el objetivo de taponar el vaso sanguíneo y evitar que se produzca una hemorragia. El fibrinógeno además de su efecto procoagulante formando el trombo, presenta efecto anticoagulante a través de la inhibición de la trombina y la lisis de la fibrina, predominando un efecto u otro según el momento, con el objetivo de mantener el flujo sanguíneo.

#### **2.2.1.1.- Bases moleculares de la coagulación**

Las moléculas implicadas directamente en el proceso de la coagulación son proteínas que se dividen en enzimas con actividad proteasa, cofactores que aceleran las reacciones y misceláneas<sup>23</sup>. A continuación se detallan estas proteínas:

- Enzimas: factor IIa, factor VIIa, factor IXa, factor Xa, proteína Ca, activador tisular del plasminógeno (tPA), plasmina.
- Cofactores (aceleran las reacciones): factor tisular, factor V, factor VIII, proteína S.
- Miscelánea: fibrinógeno, factor XIII, antiplasmina  $\alpha_2$ , inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y antitrombina III.

Los factores II, VII, IX, X, proteína C y S dependen de la vitamina K para ejercer su acción, ya que tienen dominios ácido gamma-carboxiglutámico (GLA) dependientes de esta vitamina.

El factor tisular (FT) es el factor fisiológico con mayor capacidad para iniciar la coagulación. Es una proteína transmembrana que se encuentra en la superficie de casi todas las células con excepción de las células endoteliales y las células de la sangre circulante en estado normal, ya que se puede expresar en los monocitos y las células endoteliales en estado inflamatorio. Por tanto, la sangre entrará en contacto con el FT cuando se produzca un daño en el vaso sanguíneo. Cuando el FT entra en contacto con la sangre inicia una serie de reacciones enzimáticas que hace que se forme el coágulo sanguíneo<sup>24</sup>.

La proteína S es una glicoproteína que puede encontrarse libre (40%) o unida a superficies celulares (60%). Recientemente se ha visto que la proteína S actúa como cofactor del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) en la regulación de la activación del factor X<sup>25</sup>, mecanismo que detallaré más tarde.

Estas moléculas que forman parte de la coagulación pueden ejercer un efecto procoagulante o anticoagulante para conseguir un equilibrio en la hemostasia. Por tanto se clasifican en:

- Moléculas procoagulantes o favorecedoras de la coagulación:
  - FT, factor IX, factor V, factor VII, factor VIII, factor X, factor XI, factor XII, factor XIII, fibrinógeno, caliceínas, cininógenos, protrombina, trombina, tromboplastina, factor de von Willebrand.
- Moléculas anticoagulantes y agentes que inhiben la coagulación<sup>20</sup>:
  - Anticoagulantes circulantes: proteína C, proteína S, antitrombina,  $\beta_2$ -glicoproteína 1, anexinas.
  - Factores derivados del endotelio: TFPI, trombomodulina (TM), prostaciclina y óxido nítrico.
  - Agentes fibrinolíticos: tPA, urokinasa y plasminógeno.

Consecuentemente, el flujo sanguíneo se mantiene por el equilibrio existente entre las moléculas procoagulantes y anticoagulantes que hay en la sangre, por consiguiente un desequilibrio entre estas sustancias implica una alteración en la hemostasia.

### **2.2.1.2.- Activación de la coagulación**

Hace 45 años la coagulación se describió como un modelo en cascada de reacciones proteolíticas, denominándose “la cascada de la coagulación” y se hizo a través de pruebas de laboratorio realizadas en tubos de ensayo<sup>26,27</sup>. Se establecieron dos vías, la extrínseca y la intrínseca. La vía extrínseca se denominó de esta manera porque se añadió tejido cerebral, rico en fosfolípidos y FT, para iniciar el proceso de la coagulación y vía intrínseca que se activa directamente al estar la sangre en contacto con el vidrio del tubo de ensayo por lo que no es necesario añadir un iniciador externo rico en FT. La vía intrínseca explica la prueba analítica de tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) y la extrínseca el tiempo de protrombina (TP). En la figura 2.1. están representadas ambas vías con las reacciones enzimáticas proteolíticas en cascada que ocurren. Estos modelos presentaban inconsistencias al trasladarlos a la clínica, lo que llevó a nuevas investigaciones.

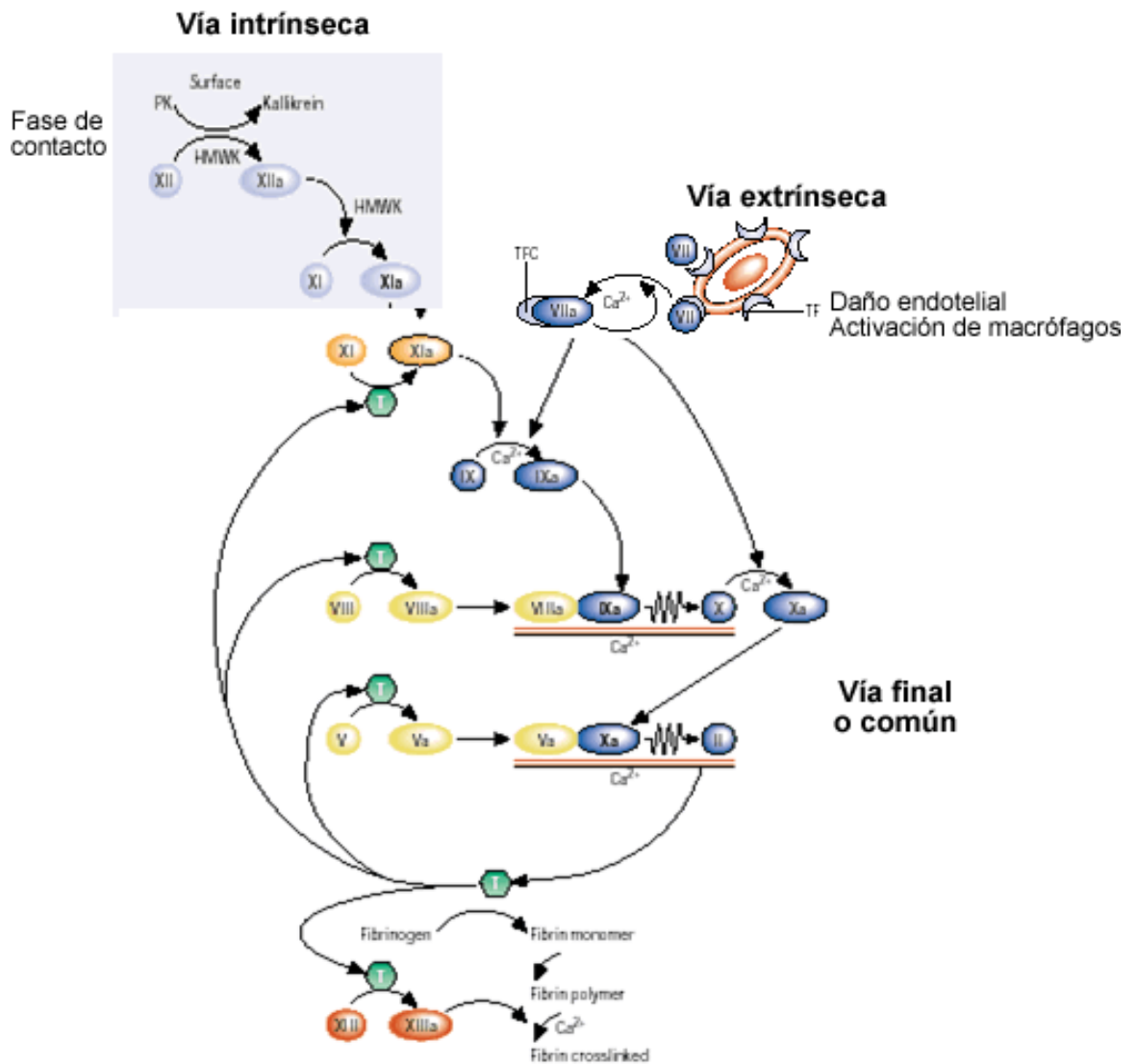


Figura 2.1. Modelo de la cascada de la coagulación. Descripción de la vía intrínseca, la vía extrínseca y la vía común. FT: factor tisular, FTC: complejo del factor tisular, PK: precalicreina, T: trombina HMWK: kininógeno de alto peso molecular. Obtenido de [www.quimbiotec.com](http://www.quimbiotec.com)

En los últimos años se han desarrollado modelos *in vivo*. Actualmente la coagulación se describe a través del modelo celular de Hoffman y col. que consideran que el proceso de la coagulación no ocurre en cascada, sino que son las superficies celulares, según las propiedades que presenten, las que controlan este proceso. Estos autores han desarrollado un modelo celular que se diferencia en tres fases: la de iniciación que ocurre en las células que tienen FT como los fibroblastos y se forma el complejo FT-VIIa, la de amplificación donde se activan las plaquetas y los cofactores preparándose para la generación de trombina y por último la de propagación en la que se genera grandes cantidades de trombina en las plaquetas activadas. El proceso clave en este modelo es la formación del complejo FT-VIIa (FT-VIIa).<sup>28</sup>

A continuación detallaré el proceso de la coagulación en base al modelo celular, representado en la figura 2.2.

El proceso de la coagulación se activa al producirse un daño en un vaso sanguíneo. Los monocitos, neutrófilos y macrófagos son atraídos por el endotelio del vaso dañado al activarse el receptor P-selectin de las células endoteliales de la membrana y de las plaquetas<sup>29</sup>. Los leucocitos desprenden micropartículas que se unen a la membrana de las plaquetas y proporcionan FT que iniciará el proceso de la coagulación<sup>28,30</sup>.

- La fase de iniciación de la coagulación tanto en venas como en arterias es desencadenada por el FT que se encuentra en fibroblastos o monocitos. Éste se une al factor VII produciendo factor VIIa. El factor VIIa a penas tiene actividad enzimática por sí solo, es necesario que se una al FT para que la tenga, formando el complejo FT-VIIa. La formación de este complejo es el proceso clave de este modelo. El complejo FT-VIIa activa el factor IX y al X produciendo el factor IXa y el Xa. El factor Xa convierte pequeñas cantidades de protrombina en trombina, aunque son insuficientes para completar el proceso de formación de la fibrina<sup>31</sup>, tiene un papel fundamental en la activación de las plaquetas en la fase de amplificación.
  
- Fase de amplificación: Al producirse un daño en el vaso sanguíneo las plaquetas al igual que el plasma entran en contacto con el tejido extravascular. Las pequeñas cantidades de trombina generadas en la fase de iniciación son suficientes para

aumentar la adhesión de las plaquetas al tejido celular así como para activarlas. La activación de la plaqueta altera la permeabilidad de la membrana, lo que permite la entrada del calcio y la salida de sustancias quimiotácticas que atraen a los factores de la coagulación a su superficie y, simultáneamente, se liberan el factor V y los fosfolípidos necesarios para la coagulación<sup>32</sup>. Los factores activados en esta fase son el factor V, el VIII y el XI. Por tanto, en esta fase se producen plaquetas activadas, factor Va, VIIIa, XIa. Este paso es muy importante para que continúe la propagación de la coagulación ya que son fundamentales estos componentes activados.

- Para la fase de propagación de la coagulación son necesarios los factores IXa y Xa. El factor IXa, en presencia de calcio, se une al factor VIIIa en la superficie de las plaquetas activadas, formando un complejo que también cataliza la formación del factor Xa en grandes cantidades. Este factor Xa, en presencia de calcio, se une al factor Va en la superficie activada de la plaqueta para formar el complejo protrombínico. Este complejo protrombínico activa la protrombina formando gran cantidad de trombina al separarse de la superficie de la plaqueta y será suficiente para la formación del coágulo. Esta trombina hace que el fibrinógeno se convierta en monómeros de fibrina y se active el factor XIII.<sup>33</sup> El fibrinógeno es una glicoproteína formada por un dímero de tres cadenas polipeptídicas. La trombina arranca el radical amino de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  liberando los fibrinopéptidos A y B, convirtiendo de este modo el fibrinógeno en monómero de fibrina. Los monómeros de fibrina se polimerizan formando protofibrillas. El factor XIIIa se entrecruza con las fibrillas haciendo que se solidifique el coágulo.<sup>20</sup>

Los anticoagulantes que actualmente están en fase de investigación actúan sobre la fase de iniciación, teniendo como diana el complejo FT-VIIa, o sobre la fase de propagación, en la que inhiben los factores IXa o Xa o sus cofactores (factor VIIIa o Va). Otra línea de anticoagulantes son los que tienen como objetivo la trombina para disminuir la formación de fibrina.<sup>34</sup>



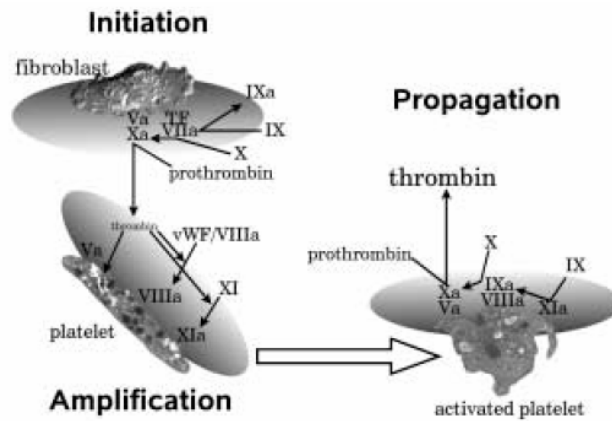


Figura 2.2. Modelo celular de la coagulación. Las tres fases de la coagulación ocurren en superficies celulares: la iniciación se produce en células que contienen factor tisular (FT) como fibroblastos o monocitos; la amplificación, fase en la que plaquetas y cofactores se activan y la propagación que ocurre en la superficie de la plaqueta activada. vWF: Factor Von Willebrand. Figura de Hoffman y colaboradores, 2001<sup>28</sup>.

En una reciente publicación española se describe la nueva cascada de la coagulación como resultado conjunto de dos procesos: coagulación (representado por la trombina) y actividad de la plaqueta, que mutuamente se complementan para obtener la fibrina<sup>32</sup>. Figura 2.3.

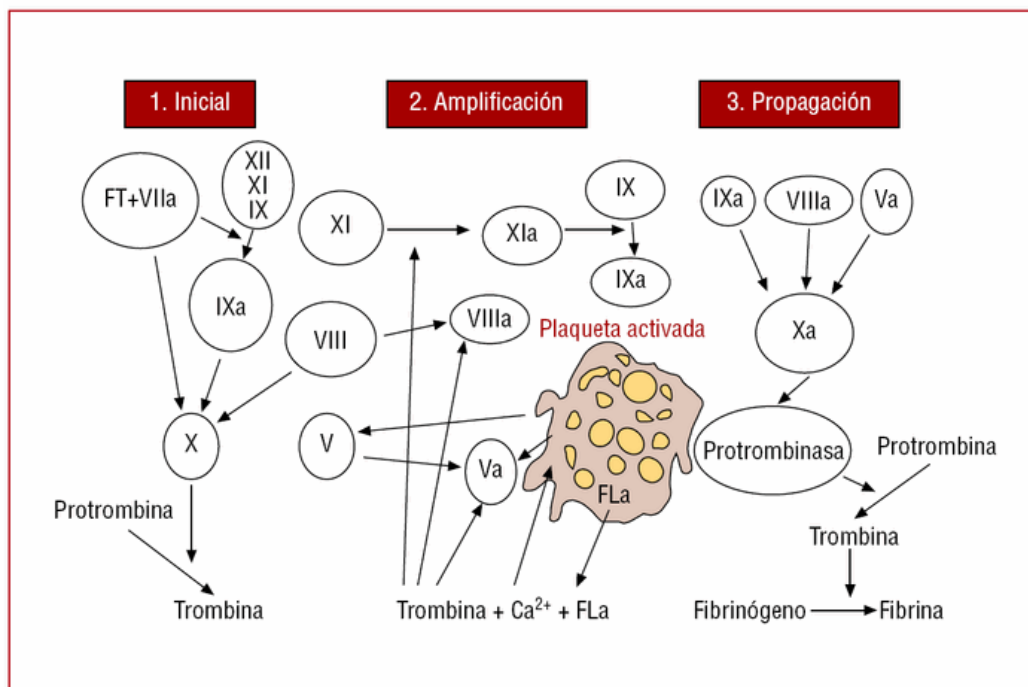


Figura 2.3. La nueva cascada de la coagulación. FLa: fosfolípidos activados. Figura de Pérez-Gómez F y colaboradores, 2007<sup>32</sup>.

## 2.2.2.- REGULACIÓN DE LA COAGULACIÓN

Como he mencionado previamente se pueden producir situaciones que alteren el equilibrio entre las moléculas pro y anticoagulantes y, por tanto, provoquen un estado de hipercoagulabilidad o hipocoagulabilidad.

El trombo venoso se produce cuando el estímulo venoso procoagulante es más potente que los factores naturales protectores (estado de hipercoagulabilidad). Las causas para que esto ocurra y por tanto se produzca la ETEV, pueden ser hereditarias o adquiridas, pudiéndose identificar en aproximadamente un 80% de los pacientes, con frecuencia estos tienen más de un factor de riesgo.

### 2.2.2.1.- Factores protectores de la coagulación

#### I. Inhibidores de la coagulación sanguínea:

La acción inhibidora de la coagulación la ejercen básicamente el inhibidor de la vía del factor tisular o TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*), la antitrombina y la proteína C. El modo en el que actúan estos factores es el siguiente:

- Inhibidor de la Vía del Factor Tisular.

El TFPI está unido a las lipoproteínas y también se encuentra en los gránulos- $\alpha$  de las plaquetas y en la superficie de las células del endotelio. Actúa inhibiendo al complejo FT-VIIa. En una primera fase se une el TFPI al factor Xa formando el complejo TFPI-factor Xa y en una segunda fase este complejo inactiva al complejo FT-VIIa<sup>35</sup>. Dado que es necesario que haya factor Xa para que se produzca este mecanismo, antes de que se pare el proceso de la coagulación a través del factor VIIa se produce factor Xa. En la figura 2.4. este proceso queda representado gráficamente.

Esta vía es insuficiente para inhibir la coagulación, ya que actúa en la fase de iniciación y puede continuar la propagación de la coagulación al activarse el factor IX por la trombina en la superficie de la plaqueta activada. El factor IXa activa suficiente factor X para la formación de trombina.

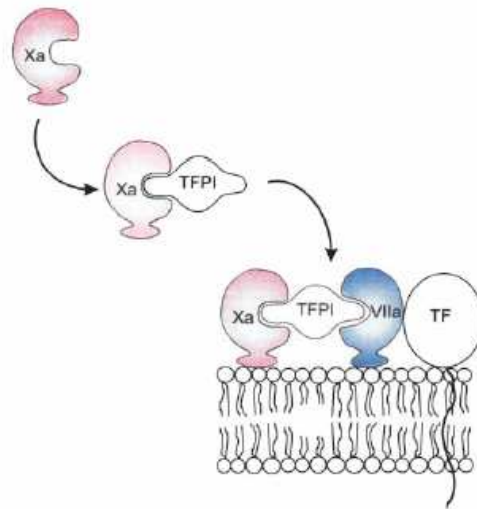


Figura 2.4. Mecanismo de acción del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) por el que inhibe el complejo FT-VIIa. El TFPI se une al factor Xa inactivándolo y seguidamente el complejo Xa-TFPI activado se une al factor VIIa que está formando el complejo FT-VIIa y lo inactiva. Figura de Weitz JI y colaboradores, 2004<sup>36</sup>.

- Antitrombina

La antitrombina actúa inhibiendo la trombina, el factor Xa, así como otros factores activados; para ello es necesaria la presencia de heparina que activa la reacción del orden de 1000 veces. La heparina se une a la antitrombina por un pentasacárido y esta interacción produce un cambio conformacional, que hace más accesible su centro activo de unión a diversas serin-proteasas de la coagulación, lo que acelera su actividad inhibidora de forma importante. La mayoría de la heparina se encuentra en la superficie luminal del endotelio vascular y solo queda expuesta cuando se produce daño en el revestimiento endotelial del vaso sanguíneo.<sup>37</sup>

- Proteína C

La proteína C tiene una acción anticoagulante en la fase de propagación de la coagulación al inactivar a los factores VIIIa y Va. Este efecto comienza con la inactivación de la trombina (IIa) al unirse a su receptor endotelial llamado trombomodulina (TM). Al unirse la trombina a la TM se produce un cambio conformacional que hace que la proteína C se una al receptor endotelial de la proteína C (EPCR) y se active, pasando a PCa<sup>38</sup>. La PCa junto con el cofactor proteína S (PS), que se encuentra en la superficie de las plaquetas, produce una reacción proteolítica que inactiva los factores Va y VIIIa de la superficie de las plaquetas activadas. La inactivación de ambos factores, especialmente el Va por ser cofactor en la formación

de la trombina, limita la generación de trombina<sup>39</sup>. Este mecanismo de acción queda representado gráficamente en la figura 2.5.

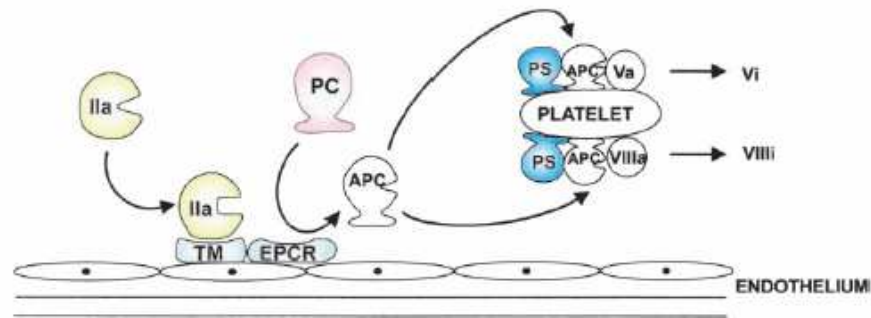


Figura 2.5: Vía anticoagulante de la proteína C (PC) por la que inactiva el factor Va y VIIIa en la superficie de la plaqueta en la fase de la propagación. TM: trombomodulina, PS: proteína S, APC: proteína C activada, EPCR: receptor endotelial de la proteína C. Figura de Weitz JI y colaboradores, 2004<sup>36</sup>.

## II. Sistema de la fibrinólisis:

La fibrinólisis evita el desarrollo indefinido del trombo a través de la activación del plasminógeno que se convierte en plasmina y ésta rompe la fibrina. La fibrinólisis comienza cuando el plasminógeno circulante se une a la fibrina del coágulo y se convierte en plasmina por la acción proteolítica del tPA. El tPA se libera del endotelio y su acción proteolítica sobre el plasminógeno es muy superior cuando ambos están unidos al coágulo de fibrina. La plasmina disuelve o rompe la fibrina, lo que implica la lisis del coágulo. Se encuentran en la sangre dos tipos de activadores del plasminógeno, el tPA y el activador del plasminógeno tipo urokinasa (uPA)<sup>40</sup>.

A su vez, la fibrinólisis está regulada por el PAI-1 que inactiva el exceso de tPA libre en plasma y por la  $\alpha$ 2-antiplasmina que inactiva a la plasmina libre. Otro potente inhibidor de la fibrinólisis es el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina o TAFI (*Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*), que la trombina, en presencia de la TM, lo activa y actúa lisando la fibrina<sup>41</sup>. Esto disminuye la capacidad de unión de la plasmina a la fibrina y, por tanto, retrasa el proceso de lisis<sup>42</sup>. También en la inhibición de la fibrinólisis está implicada la carboxipeptidasa B (CPB) y ocurre por la acción de la  $\alpha$ 2-antiplasmina, la  $\alpha$ 2-macroglobulina y la antitrombina en presencia de la CPB y ante exceso de plasminógeno<sup>43</sup>.

### 2.2.2.2.- Factores favorecedores de la coagulación

Los factores favorecedores de la coagulación son los que la activan, especialmente cuando los mecanismos naturales protectores están comprometidos. Virchow ya en el año 1860 describió los tres factores etiológicos (triada de Virchow) de la patogenia de la ETEV: activación de la coagulación sanguínea (hipercoagulabilidad), estasis venoso y lesión en la pared del vaso. Actualmente esta fisiopatogenia sigue vigente, claro está complementada con los resultados de las investigaciones posteriores<sup>44</sup>.

#### I. Activación de la coagulación sanguínea (hipercoagulabilidad):

Los factores que se han asociado con estados de hipercoagulabilidad pueden ser congénitos, adquiridos o mixtos. La hipercoagulabilidad se puede manifestar clínicamente bien por un mayor número de trombosis, por trombosis a edad temprana o por presentarse en una localización poco habitual. Puede haber tendencia familiar a desarrollar trombosis, a lo cual se denomina trombofilia.

En cuanto a los factores adquiridos, juega un papel importante los procesos inflamatorios agudos como pueden ser traumatismos, cirugías o algunas enfermedades médicas. En estas situaciones se producen citoquinas inflamatorias que activan a las células endoteliales y expresan moléculas de adhesión que fijan los leucocitos a su superficie. Los leucocitos generan radicales libres de oxígeno y enzimas hidrolíticas que favorecen la formación del coágulo. Por otra parte estos leucocitos generan FT y expresan receptores para el factor X y el fibrinógeno, activando así la coagulación en su superficie<sup>36</sup>. Se ha observado que a las 24 h después de un traumatismo hay un importante aumento en la generación de trombina sin disminuir hasta el día 14 y simultáneamente no se produce, como cabría esperar, un mecanismo compensatorio, como sería el aumento del TFPI o del complejo FXa-TFPI<sup>45</sup>.

## II. Estasis venoso:

El estasis venoso se produce en general por encamado e inmovilización y especialmente cuando se liberan a la circulación sustancias procoagulantes, como las procedentes de una herida quirúrgica o fractura. El estasis se produce principalmente en las dilataciones de las venas de los músculos de la pantorrilla. Las válvulas del sistema venoso son avasculares por lo cual se nutren del oxígeno que lleva la sangre circulante. En situaciones de bajo flujo se produce una hipoxemia relativa, situación que provoca la liberación de FT por parte de las células endoteliales que recubren las valvas, desencadenando el proceso de la coagulación.<sup>34</sup>

## III. Lesiones de la pared vascular:

Actualmente se sabe que la lesión del endotelio vascular provoca liberación de sustancias implicadas de manera significativa en la activación de la coagulación y la formación del trombo. En la cirugía mayor de rodilla y cadera, así como en la introducción de un catéter venoso central, el daño que se produce en la pared vascular es un importante factor predisponente para producir ETEV<sup>46</sup>.

### **2.2.3.- FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO**

La mayoría de los estados fisiopatológicos que favorecen la coagulación y por tanto aumentan el riesgo de la ETEV, engloban la actuación de uno o varios de los factores etiológicos de este proceso, si bien podrían clasificarse teniendo en cuenta el de mayor peso:

- Factores que favorecen la hipercoagulabilidad: trombofilias, cáncer, obesidad, uso de estrógenos, embarazo y periodo de posparto, sepsis, síndrome nefrótico, uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis.
- Factores que promueven estasis venoso: edad avanzada, inmovilidad prolongada, infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardiaca, ACVA, daño espinal, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa, compresión venosa.
- Factores que producen lesiones en la pared vascular: cirugía, TEP previo, trauma, catéteres venosos.

Los factores de riesgo clínicos se han ido descubriendo progresivamente especialmente en los pacientes quirúrgicos, sobre todo los de cirugía ortopédica y traumatológica<sup>47,48</sup>. Aunque en

los últimos años se ha publicado el resultado de algunas investigaciones, los factores de riesgo de los pacientes médicos están menos definidos y no está bien establecido el valor predictivo que puede tener cada factor en el desarrollo de la ETEV.

Hay estudios que demuestran que a mayor número de factores de riesgo hay mayor probabilidad de presentar la enfermedad. La incidencia de la TVP es de un 11% con un factor de riesgo y se alcanza un máximo del 100% cuando están presentes 5 factores de riesgo<sup>7</sup>. En cuanto a la ETEV sintomática, en el análisis de 1231 pacientes con ella, el 4% presentaron un factor de riesgo, el 24% hasta 2 factores de riesgo y el 40% de 1 a 3 factores de riesgo<sup>49</sup>.

Los factores de riesgo se diferencian bien por ser adquiridos o congénitos. Posiblemente, el defecto congénito no sea suficiente para provocar la aparición del fenómeno trombótico, sino que se combinarían uno o más defectos genéticos con un factor de riesgo adquirido que actuaría como desencadenante, lo que provocaría la aparición del episodio trombótico.

Los factores de riesgo establecidos actualmente en los pacientes durante la hospitalización se pueden diferenciar en factores generales (idiosincrasia de los pacientes, factores congénitos, hábitos, patología crónica no motivo de ingreso) y en los asociados a procesos quirúrgicos o médicos. Estos se resumen en la tabla 2.1.

Tabla 2.1. Factores de riesgo de ETEV en pacientes hospitalizados diferenciando los propios de procesos quirúrgicos y médicos.

---

Factores de riesgo de la ETEV en pacientes hospitalizados:

---

Características generales

Edad avanzada  
 Obesidad  
 Inmovilidad, paresia de las extremidades inferiores  
 Embarazo y periodo de posparto  
 ETEV previa  
 Anticonceptivos orales con estrógenos o tratamiento hormonal sustitutivo  
 Moduladores selectivos de receptores estrogénicos  
 Trombofilia congénita o adquirida  
 Alteraciones mieloproliferativas  
 Hemoglobinuria nocturna paroxística

Patología quirúrgica:

Cirugía  
 Trauma mayor o daño de cadera o pierna  
 Daño en el cordón espinal  
 Compresión venosa: tumor, hematoma, malformación arterial.

Patología médica:

Cáncer  
 Terapia oncológica: hormonal quimioterapia  
 inhibidores de la angiogénesis radioterapia  
 Enfermedad médica aguda como:  
     insuficiencia cardiaca congestiva  
     insuficiencia respiratoria  
 Fármacos estimuladores de la eritropoyesis  
 Enfermedad inflamatoria intestinal  
 Síndrome nefrótico  
 Catéter venoso central\*

---

\* Comunes en procesos quirúrgicos y médicos.  
 Modificada de Geerts y colaboradores, 2008<sup>7,50</sup>.



A continuación detallaré los factores de riesgo documentados:

a. Factores de riesgo: características generales:

▪ Edad avanzada:

Es uno de los factores de riesgo más importantes. A partir de 40 años hay un incremento significativo de presentar ETEV en comparación con los jóvenes. Este aumento es exponencial y a partir de los 60 años es cuando se produce un gran aumento del riesgo. Por esto los datos poblacionales de prevalencia de ETEV se dan estratificados por edad, el número de casos por 100.000 personas año es: <5 casos en < 15 años, 30 casos entre 25 y 35 años, 62-147 casos entre 50 y 59 años, 130-450 casos entre 60 y 75 años, 450-625 casos en >75 años<sup>1,51</sup>. Edades mayores de 75 años se han asociado con un incremento significativo del riesgo de desarrollar TVP proximal asintomática en estudios de gran calidad<sup>52</sup>.

▪ Obesidad:

Es otro de los factores de riesgo considerado en los ensayos clínicos. No obstante, no hay evidencia que demuestre que, como único factor, incremente significativamente la incidencia de ETEV<sup>53</sup>, incluso hay estudios que no han demostrado que sea factor de riesgo<sup>54</sup>.

▪ Inmovilidad, paresia de extremidades inferiores:

El riesgo de ETEV es mayor en pacientes inmovilizados durante periodos prolongados que en los inmovilizados durante poco tiempo. Un estudio realizado en 1957 en autopsias de pacientes hospitalizados, demostró que la incidencia de TVP era de un 80% en pacientes inmovilizados durante periodos superiores a 14 días antes de la muerte y disminuía a un 8 % cuando era inferior a 4 días de encamamiento del paciente<sup>55</sup>.

No obstante cuando es el único factor de riesgo existente no se considera que pueda incrementar la incidencia de ETEV de una manera elevada dado que no hay estudios bien diseñados que lo demuestren.

▪ Embarazo y periodo de posparto:

El riesgo de tener un episodio de ETEV clínicamente relevante es bajo, siendo mayor en el tercer trimestre del embarazo y con embarazos previos. La incidencia estimada de presentar TEP después del parto es de 1/1000 partos y de TEP fatal de 1/100.000 partos<sup>7</sup>.

El riesgo de ETEV se incrementa con el tabaco (odds ratio (OR): 2,4), con historia de ETEV previa (OR: 9,4) y con trombofilias congénitas<sup>56</sup>.

- ETEV previa:

Los pacientes que han presentado un episodio de ETEV tienen un gran incremento de la probabilidad de recurrencia ante situaciones de alto riesgo como prolongada inmovilidad, cirugía mayor y enfermedades graves. En un estudio de casos y controles realizado por Samama demuestra que los pacientes con ETEV previa tienen una probabilidad de tener una recurrencia 8 veces mayor ante un factor de alto riesgo que las personas que no tienen este antecedente.<sup>57</sup> Del mismo modo, en el análisis realizado en un subgrupo de pacientes del estudio PREVENT sobre factores de riesgo, identifica que tener historia de ETEV es un potente predictor para desarrollar TVP<sup>52</sup>.

- Anticonceptivos orales con estrógenos o tratamiento hormonal sustitutorio:

En mujeres jóvenes sanas se considera un factor de riesgo el uso de anticonceptivos orales. Un estudio de casos y controles obtiene una incidencia de ETEV en mujeres jóvenes sanas de 1 a 3 por 10.000 por año y demuestra que hay mayor riesgo en el primer año de tratamiento, siendo la mitad a los 5 años (<1 año OR: 7,0; IC 95%: 5,1 a 9,6; 1-5 años OR: 3,6; IC 95%: 2,7 a 4,8; >5 años OR: 3,1; IC 95%: 2,5 a 3,84), que el riesgo es dosis dependiente y que los anticonceptivos orales de tercera generación presentan mayor riesgo que los de segunda generación<sup>58</sup>.

La administración de terapia hormonal sustitutoria en mujeres posmenopáusicas también puede conllevar un incremento del riesgo de ETEV, a pesar de que las dosis tomadas de estrógenos es inferior a cuando se toman con indicación de anticoncepción. Mujeres que reciben terapia hormonal sustitutoria tienen incrementado el riesgo de tener un episodio de ETEV de 2 a 4 veces mayor que mujeres que no toman el tratamiento<sup>59</sup>. Presenta similitud con la administración de anticonceptivos con estrógenos en cuanto a que el riesgo de presentar ETEV disminuye a partir del primer año de tratamiento<sup>60</sup>.

- Moduladores selectivos de receptores estrogénicos:

Diferentes estudios han demostrado que la utilización de tamoxifeno aumenta el riesgo de desarrollar ETEV (OR: 3; IC 95%: 1,2 a 9 y OR: 2,5; IC 95%: 1,5 a 4,4)<sup>61,62</sup>, si bien en algunos no se ha alcanzado diferencias estadísticamente significativas. Parece ser que es

un efecto de clase, ya que un reciente metanálisis ha concluido que el raloxifeno incrementa el riesgo de ETEV en un 62% en mujeres posmenopáusicas (OR: 1,62; IC 95%: 1,25 a 2,09)<sup>63</sup>. Este efecto podría estar relacionado con el genotipo de los receptores estrogénicos, se ha asociado con la presencia del receptor de estrógenos 1 y 2 (ESR1, ESR2)<sup>64</sup>.

- Trombofilia congénita y adquirida:

Existen factores de riesgo congénitos que hacen que haya una tendencia a desarrollar trombosis, es lo que se denominamos trombofilia congénita. Fue en 1965 cuando se describió por primera vez uno de estos factores, el déficit de antitrombina<sup>65</sup>. Desde entonces se han descrito múltiples trombofilias como: factor V Leiden; mutación G20210A del gen de la protrombina; déficit de proteína S, déficit de la proteína C, resistencia a la proteína C activada, factor II (Protrombina) G20210A, aumento de los niveles de factores de la coagulación (VIII, IX, X, XI), aumento de fibrinógeno, disfibrinogenemia; hiperhomocisteinemias; aumento de factor IX, factor XI, o fibrinógeno, aumento de PAI-1.

En las trombofilias adquiridas figuran: hiperhomocisteinemias y síndrome antifosfolípidos

Se considera que en muchos casos el defecto congénito no sea suficiente para provocar la aparición del fenómeno trombótico, sino que se combinarían con un factor de riesgo adquirido que actuaría como desencadenante, lo que provocaría la aparición del episodio trombótico.

El aumento del riesgo de ETEV de las diferentes trombofilias varía. Destaca que en pacientes con trombosis venosa y diferentes factores de riesgo se ha encontrado que presentaban resistencia a la proteína C activada un 10%-64%, déficit de proteína S un 1,4-7,5%, déficit de proteína S un 1,4-7,5%, déficit a antitrombina 0,5-4,9% y protrombina G20210A un 18%<sup>7</sup>.

- Síndrome mieloproliferativo:

En la guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica (PRETEMED)<sup>15</sup> se considera que no hay evidencia científica relevante para considerar el síndrome mieloproliferativo como factor de riesgo de ETEV. Por el contrario, la 8th Guía de práctica clínica basada en la evidencia del ACCP<sup>50</sup>, si se contempla como factor de riesgo.

- Hemoglobinuria paroxística nocturna:

Al igual que el factor anterior hay controversia en definirlo como tal, presentando la misma situación<sup>15,50</sup>.

b. Factores de riesgo en patología quirúrgica:

- Cirugía:

Esta ampliamente documentado el riesgo de ETEV tras una cirugía general mayor, entendiéndose como tales, aquellas cirugías abdominales y torácicas con una duración de anestesia superior a 30 min. Hay otro tipo de cirugías donde el riesgo también es elevado, como el bypass arterio coronario, la cirugía mayor ginecológica, la cirugía mayor urológica y la neurocirugía<sup>7</sup>. La prevalencia de TVP oscila entre un 15% a un 30% mientras que la de TEP fatal es de un 0,2 a un 0,9%<sup>50</sup>.

La cirugía ortopédica es uno de los factores de alto riesgo ampliamente evidenciado, con una incidencia de ETEV de un 40-60% en los pacientes a los que se realiza una artroplastia de cadera o rodilla sin profilaxis, no obstante sólo una baja proporción de pacientes con ETEV presentan sintomatología ( $\approx$  5%). En un estudio retrospectivo que analiza 5.100 pacientes a los que se han realizado una artroplastia total de rodilla, se encuentra una incidencia de ETEV sintomática del 2,1% de los pacientes con una mortalidad de un 0,06%<sup>66</sup>. El riesgo disminuye cuando se realiza cirugía de rodilla con la técnica quirúrgica de artroscopia<sup>67</sup>.

- Trauma mayor o daño de cadera o pierna:

Se ha encontrado una incidencia de un 58% de TVP (18% TVP proximal) en pacientes con un trauma mayor siendo de un 56% en pacientes con daño pélvico, un 69% si tenían traumatismo en las extremidades inferiores y un 50% en pacientes donde el daño primario fue la cara, el tórax o abdomen<sup>68</sup>. Dado que muchos politraumatizados presentan tanto fractura de cadera como de extremidades bajas, es difícil establecer el riesgo adicional del politraumatismo.

- Compresión venosa: tumor, hematoma, malformación arterial:

Factor definido en la nueva Guía de práctica clínica basada en la evidencia del ACCP<sup>50</sup>.

- Daño de la médula espinal:

De un 60% a un 80% de pacientes con daño en la médula espinal pueden desarrollar TVP si no reciben tromboprolifaxis<sup>50</sup>. Por tanto es el factor de riesgo con mayor probabilidad de desencadenar la ETEV.

c. Factores de riesgo en patología médica:

- Cáncer:

La incidencia de ETEV en pacientes con cáncer es de un 4% a un 20% y varía según el tratamiento quimioterápico recibido así como el tipo de estudio<sup>69,70,71,72</sup>. Se ha establecido la relación entre cáncer avanzado y riesgo de ETEV, especialmente en cánceres de cerebro (1,17%), páncreas (1,1%), linfoma (0,98%), leucemia (0,81%), estómago (0,85%), riñón (0,84%), mama, adenocarcinoma de pulmón (0,61%) y próstata (0,55%)<sup>50,73,74</sup>. Sin embargo, diferentes estudios han mostrado que la incidencia de la ETEV en pacientes con cáncer es mayor en los que presentan metástasis, en los primeros meses después de diagnosticarlo, en los que reciben tratamiento quimioterápico y cuando están hospitalizados<sup>75</sup>. Por otro lado, se sabe que la ETEV se asocia a una disminución en la supervivencia y este efecto es mayor en pacientes que se diagnostican en estadios con afectación local o regional frente a los pacientes con cáncer metastásicos<sup>76</sup>.

No se conoce si la cirugía en estos pacientes supone un incremento de la incidencia de ETEV, excepto en la neurocirugía por un glioma.

- Terapia oncológica: hormonal, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia:

El tratamiento quimioterápico incrementa el riesgo de ETEV hasta 6 veces. Además del tratamiento quimioterápico puede aumentar el riesgo el uso de terapia hormonal, eritropoyetina o darbepoetina como ya he descrito anteriormente, talidomida y altas dosis de corticosteroides<sup>50</sup>. Recientemente se ha añadido al arsenal terapéutico de los procesos oncológicos la terapia anti-angiogénica (anticuerpos monoclonales) y ésta también ha demostrado un claro incremento de la incidencia de la ETEV [bevacizumab (11,9%) vs. control (6,3%), RR: 1,33; IC95%: 1,13 a 1,56]<sup>77</sup>.

- Enfermedad médica aguda:

El riesgo de desarrollar ETEV en pacientes médicos hospitalizados se ha estimado en un 10-20%<sup>50</sup>.

En los primeros estudios se estimó que *el infarto agudo de miocardio* tenía un riesgo de TVP de aproximadamente un 20% y ésta era sintomática en un 2% de los casos<sup>7</sup>. En recientes publicaciones se considera que el riesgo de ETEV sintomática oscila entre un 5,8 a un 8%<sup>15</sup>. No obstante, el IAM no se ha establecido claramente como un factor de riesgo independiente ya que suele ir asociado a edad avanzada, estasis venoso por la insuficiencia cardíaca, así como a la inmovilización en cama. Si bien, parece que no hay más complicaciones en pacientes en reposo durante 2-12 días que en los que permanecen un tiempo mas prolongado (5-28 días)<sup>78</sup>.

*La insuficiencia cardíaca clase III y IV* es uno de los factores de riesgo de ETEV perfectamente establecido. Los principales ensayos clínicos realizados en pacientes médicos, en los que se ha demostrado el beneficio de las heparinas como profilaxis de la ETEV, incluyeron a pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV<sup>16,17,18</sup>.

*La insuficiencia respiratoria* es otro de los factores de riesgo de ETEV ampliamente documentado en pacientes médicos, constituye uno de los criterios de inclusión de pacientes en los ensayos clínicos de mayor relevancia.<sup>16,17,18</sup>. En el subanálisis por grupos realizado en los pacientes incluidos en el estudio MEDENOX demostró ser un factor de riesgo independiente<sup>79</sup>

En *el accidente cerebro vascular agudo* la incidencia de ETEV es de un 20 a un 50% en pacientes que no reciben tromboprofilaxis<sup>50</sup>. Si bien, los resultados de un metanálisis realizado con ensayos clínicos con pacientes con ACVA isquémico, los resultados obtenidos en el grupo sin tromboprofilaxis son inferiores (TVP 5,8% y TEP 1,9%)<sup>80</sup>. Parece que el riesgo de ETEV no solo ocurre en los ACVA tromboembólicos, sino que también se produce en los hemorrágicos, como evidenció un estudio retrospectivo<sup>81</sup>.

*El síndrome nefrótico* es otro factor de riesgo para desencadenar ETEV, aunque los resultados obtenidos en diferentes estudios son discordantes. Se considera que el riesgo de

desarrollar ETEV en el síndrome nefrótico, como factor único, es bajo. La incidencia de TEP proximal como consecuencia de un síndrome nefrótico se ha estimado en un 5%<sup>15</sup>.

La presencia de *infección aguda* en un subanálisis realizado en los pacientes incluidos en el estudio MEDENOX<sup>16</sup> se asoció con un aumento de riesgo de ETEV<sup>79</sup>. En un ensayo clínico<sup>82</sup> que incluyó 11.693 pacientes hospitalizados con infección aguda, se comparó la heparina no fraccionada (HNF) (5.000 UI/12 h) frente a placebo en tromboprofilaxis. Los resultados obtenidos fueron similares en la tasa de mortalidad (5,3 vs. 5,6; p=0,39) y en la incidencia de TEP fatal diagnosticado por autopsia (0,26% 15/5776 vs. 0,27% 16/5917). Este EC, si obtuvo diferencia significativa en la incidencia de complicaciones no fatales diagnosticadas por autopsia (1,21% vs. 1,96%). No obstante, no hay estudios suficientes para afirmar que la infección aguda es un factor independiente que incremente el riesgo de ETEV. Por esto se considera un factor de riesgo adicional tanto por la Guía de práctica clínica del ACCP<sup>50</sup> como por la actual guía PRETEMED<sup>15</sup>.

- Fármacos estimuladores de la eritropoyesis:

En los últimos años se ha asociado un aumento del riesgo de ETEV y de la mortalidad con el uso de factores estimulantes de eritropoyesis<sup>83</sup>. Pacientes con cáncer y anemia con eritropoyetina o darbepoetina presentaron un aumento del riesgo de ETEV (334 casos con ETEV de 4610 pacientes tratados vs. 173 casos con ETEV de 3562 pacientes no tratados; 7,5% vs. 4,9%; RR: 1,57; IC 95%: 1,31 a 1,87) y un aumento del riesgo de la mortalidad (hazard ratio (HR): 1,10; IC 95%: 1,01 a 1,20)<sup>84</sup>. Para minimizar este riesgo, las agencias reguladoras han establecido como objetivo terapéutico no superar los niveles de hemoglobina de 12 g/dl (anteriormente 14 g/dl)<sup>85</sup>.

- Enfermedad inflamatoria intestinal:

La incidencia de ETEV desarrollada como consecuencia de la enfermedad inflamatoria intestinal se estima en un 6,2% persona/año en fase activa, en base a los resultados de un estudio prospectivo<sup>86</sup>.

- Catéter venoso central:

La colocación de un catéter por vía central se ha asociado a un incremento en el riesgo de TVP que depende del calibre del catéter y de la vena donde se inserte (aumento de riesgo con mayores calibres y vía subclavia derecha)<sup>87</sup>. No se ha establecido relación entre el

riesgo de TVP y tiempo de permanencia del catéter. La incidencia de TVP asociada al catéter venoso central se ha estimado entre un 0,33 a un 0,92 por 1000 catéter/día. Muchos de estos pacientes tienen patología oncológica o nutrición parenteral total, si bien se ha demostrado que es un factor independiente de la patología base del paciente.

Hay factores de riesgo que se han considerado tradicionalmente, pero no hay evidencia científica suficiente para definirlos como tales, un ejemplo sería la presencia de varices. Lo importante es que actualmente, por ser la ETEV y su profilaxis un tema de gran interés, la investigación es continua. Cabe destacar los resultados de un estudio retrospectivo reciente que analiza el riesgo de ETEV en 92.240 pacientes con diabetes mellitus en el que se observa que es mayor en los más jóvenes (20 a 29 años RR: 1,73) que en los mayores (50 a 59 años)<sup>88</sup>.

La ETEV es multifactorial, cuando se produce suelen estar presentes varios de los factores mencionados anteriormente, si bien se considera que tienen capacidad de desencadenar el proceso fisiopatológico los factores de riesgo considerados “mayores”. En pacientes del área médica serían insuficiencia cardíaca congestiva clase III y IV e insuficiencia respiratoria severa.

Con el objetivo de facilitar al médico la estratificación del riesgo de ETEV en el paciente hay guías, como la española PRETEMED 2ª edic<sup>15</sup>, que da un peso a cada factor de riesgo para estimar la probabilidad de riesgo de ETEV y en base a ésta, determinar la necesidad o no del tratamiento trombotoprofiláctico. Esta guía da un peso ponderado para cada factor de riesgo y establece una puntuación umbral de 4, a partir del cual recomienda trombotoprofilaxis en los pacientes con procesos médicos ya que estiman en este valor una incidencia de ETEV de un 20%. No obstante, estas recomendaciones no están validadas, como ya mencioné anteriormente.

En cuanto a la duración del riesgo de ETEV, en los pacientes quirúrgicos está definido y depende del tipo de cirugía. Sin embargo, en pacientes médicos el período de riesgo es más difícil de establecer y es muy variable en función de los factores presentes, aunque habitualmente se considera que el tratamiento debe de mantenerse, como mínimo, durante 7 a 14 días.



## 2.3.- HISTORIA NATURAL DE LA ETEV

### Origen

La TVP suele empezar en las venas de la pierna, que es la denominada TVP distal, posteriormente puede extenderse a las venas proximales, TVP proximal, y si se produce rotura del trombo puede causar un TEP<sup>44,89,90</sup>. Por tanto, la mayoría de las TVP proximales tienen su origen en trombos originados en venas distales. Así lo evidenciaron Cogo y col.<sup>91</sup> en un estudio de una serie de casos con TVP sintomática (n=189) donde los casos con TVP proximal (89%) presentaban también un trombo distal en un 99% de los pacientes. Los factores que predisponen a la propagación del trombo de las venas femoropoplíteas a las pélvicas están pobremente determinados, los estudios realizados no han encontrado factores demográficos ni clínicos predictores<sup>92</sup>.

En cuanto a la TVP producida en pacientes quirúrgicos en la mayoría de casos empieza en las venas de la pierna originándose en la válvula. Se puede iniciar intraoperatoriamente y en la mitad de los casos se resuelve a las 72 h. El que progrese depende en gran medida de la extensión de la trombosis inicial y de que continúen los factores de riesgo tales como inmovilización. También se ha de tener en consideración que el riesgo de desarrollar ETEV depende del tipo de cirugía, de este modo en la cirugía mayor ortopédica presenta el doble de riesgo que la cirugía mayor general<sup>6</sup>. En pacientes del área médica no se conoce el momento en el que se inicia la formación del trombo.

Otro aspecto a considerar de la ETEV es la TVP masiva que suele producirse al propagarse el trombo de la vena femoropoplíteas a la vena pélvica. Apenas son conocidos los factores que pueden predisponer a que esto ocurra, aunque podría deberse a la trombofilia hereditaria o a un retraso en el diagnóstico de la TVP.

En el estudio realizado por Joffe y col.<sup>93</sup> utilizaron como fuente de información un registro multicéntrico de pacientes con TVP y analizan un total de 5.451 pacientes con TVP distal. Comparan 122 (2,5%) pacientes con TVP distal y pélvica frente a 4.674 (97,5%) con solo TVP distal. Los factores predictores independientes de tener una TVP masiva a partir de una TVP distal fueron la edad, ya que presentaron TVP masiva los más jóvenes (59,4±18,9 años) frente a los mayores (64,3±16,8 años) (OR: 1,17; IC 95: 1,02 a 1,34; p=0,02) y eritema en la extremidad (OR: 1,86; IC 95: 1,13 a 3,04; p=0,01). Otros factores como cáncer, hipertensión o tener catéter venoso central en las extremidades no demostraron ser factores de riesgo. El

hallazgo de una menor edad como factor de riesgo de ETEV, es contrario a otros estudios que han demostrado que la edad avanzada si lo es. Esto puede deberse a que puedan presentar una predisposición genética los pacientes más jóvenes que han tenido esta patología.

Por otro lado no parece que la extensión del trombo de la TVP distal a la vena pélvica implique un incremento de riesgo de TEP frente a TVP distal sola ya que hay estudios donde la tasa es similar en ambos grupos de pacientes, un 14% frente a un 16% con  $p=0,54$ <sup>93</sup>.

### **Sintomatología**

La sintomatología de la ETEV depende de varios factores como extensión de la trombosis, suficiente formación de vasos colaterales, severidad de la oclusión vascular asociada, inflamación y capacidad del paciente de tolerar la trombosis. Así, un TEP de tamaño moderado puede que no cause síntomas en personas sanas, pero en pacientes con patología cardiovascular puede producir una sintomatología grave e incluso muerte<sup>94</sup>.

La TVP distal aislada raramente causa sintomatología en las piernas (11%)<sup>91</sup> y presenta baja incidencia de poder producir un TEP clínicamente relevante. Esto dependerá de la severidad del estímulo protrombótico inicial. Normalmente un 50% se resuelven espontáneamente a las 72 h y en un 16% de los casos se extiende a las venas proximales. Cuando la TVP distal es sintomática y no se trata, puede extenderse a las venas proximales hasta en un tercio de los casos<sup>6</sup>.

La TVP proximal suele ir asociada a sintomatología en las piernas en un 80%, siendo esta la que suele producir TEP, aunque el TEP en una elevada proporción de casos no presente sintomatología clínica.

Como he comentado, los pacientes con TEP no presentan sintomatología clínica en una elevada proporción de casos. Se ha evidenciado que entre un 40% y un 50% de los pacientes con TVP distal, sintomática y sin sintomatología clínica de TEP, presentan perfusión pulmonar deficiente diagnosticada por técnica de Tomografía Axial Computerizada (TAC)<sup>95,96</sup>. Por otro lado, es frecuente que pacientes con TEP sintomático no presenten sintomatología de TVP ( $\geq 75\%$ ) y entre un 5 y un 10% se presentaron con shock<sup>97</sup> y puede llegar a una mortalidad de un 10% a la hora de producirse los síntomas<sup>98</sup>.

## Complicaciones

### *Síndrome post-trombótico:*

Después de una TVP puede haberse producido daño en las válvulas venosas profundas, que contribuyen al retorno venoso al contraerse los músculos de las piernas. La consecuencia es que se produce reflujo venoso e hipertensión en las venas de las piernas. Este reflujo venoso es en gran medida el responsable del síndrome post-trombótico (SPT), que se caracteriza por dolor, pesadez e hinchazón en las piernas que aumenta al pasear. En los casos severos puede llegar a producirse eczema varicoso, lipodermatosclerosis, hiperpigmentación y ulceración crónica en la piel<sup>6</sup>. En cuanto al grado de severidad de este síndrome, los estudios publicados no demuestran claramente que esté relacionada con la extensión de la TVP previa o con los cambios hemodinámicos producidos<sup>4</sup>.

La incidencia acumulada del SPT hasta un año después del episodio de la TVP es de un 25% y la del SPT severo del 7% (el 85% de los pacientes usaron medias de compresión). En cuanto al riesgo de presentar esta complicación es mayor en: mujeres que en hombres [ RR: 1,5; IC 95%: 1,3 a 1,8), en obesos frente a no obesos (RR: 1,5; IC 95%: 1,2 a 1,9), en pacientes con varices frente a los que no las tienen (RR: 1,5; IC 95%: 1,2 a 1,8) y si la trombosis esta localizada en la vena femoral e iliaca (proximal) frente a la vena poplítea (distal) (RR: 1,3; IC 95%: 1,1 a 1,6). Por el contrario, a mayor edad hay menor probabilidad de presentar esta complicación. Así, pacientes sobre 60 años tienen menor riesgo que los de menor edad (< 30 años) (RR: 0,6; IC 95%: 0,4 a 0,9)<sup>99</sup>.

Considerando solo la incidencia acumulada de síndrome post-trombótico severo en la TVP proximal sintomática, ésta es de aproximadamente un 3% al cabo de 1 año y de un 10% a los 5 años<sup>6</sup>.

### *Hipertensión pulmonar:*

Después de un TEP puede aparecer hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Se caracteriza por la persistencia del tromboembolismo pulmonar obstructivo y la remodelación de las arterias pulmonares permeables. La consecuencia es un aumento de las resistencias vasculares pulmonares e insuficiencia cardiaca derecha progresiva. Ocurre aproximadamente en un 3,1% de los pacientes al año y en un 3,8% a los 2 años. Existe mayor riesgo en los enfermos con TEP previo, con TEP idiopático, en los más jóvenes y en aquellos que presentan defectos de perfusión mayores<sup>100</sup>.

*Recurrencia de la ETEV:*

Una vez finalizado el tratamiento de la ETEV con anticoagulantes la probabilidad de que haya una recurrencia de la enfermedad es elevada y depende de que el factor de riesgo asociado a su aparición haya desaparecido, como ocurría en casos de cirugía reciente, o por el contrario aun persista (por ejemplo cáncer o en trombosis ideopática). Si el riesgo principal ha desaparecido, la recurrencia es oscila entre un 2,5% y un 3% por año e incrementa en un 0,5% en los siguientes años. En el caso que persista el factor el riesgo, aumenta a un 10% por año.

Por tanto, la presencia de factores de riesgo permanentes están asociados con el incremento de riesgo de recurrencias, como es el caso de presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico) que duplican el riesgo de recurrencia, tener niveles muy elevados del factor VIII (>234 IU/L) y de homocisteína, déficit de antitrombina, PC y PS. Hay controversia en cuanto a si tener el factor homocigoto V Leiden supone un aumento de la probabilidad de recurrencia<sup>6</sup>. La presencia de estos factores permanentes condicionará la duración del tratamiento anticoagulante.

En cuanto a la TVP, tiene un riesgo de recurrencia de un 10,4% (5,2%-15,6%) el primer año, incrementando un 0,2% en los siguientes<sup>101</sup>.

Considerando las distintas formas de ETEV, la TVP distal se asocia con la mitad de riesgo de presentar recurrencias que la TVP proximal y el TEP, siendo el mismo en estas dos patologías. Sin tratamiento, la TVP proximal sintomática o el TEP presentan una recurrencia aproximada del 50% al cabo de tres meses<sup>6</sup>.

La recurrencia de TEP suele ser de un 60% después de un TEP y de un 20% después de una TVP, esto hace que el riesgo de un TEP fatal sea mayor, entre 2 y 3 veces, tras haber sufrido un TEP que una TVP<sup>6</sup>.

**Pronóstico:**

La TVP proximal se resuelve lentamente durante el tratamiento con anticoagulantes ya que en la mitad de los pacientes se detecta el trombo al cabo de un año. Su curación es menos probable en pacientes con cáncer o con un gran trombo inicial. La resolución completa de TEP ocurre en dos terceras partes de los pacientes. Ha de tenerse en cuenta que es una

patología infradiagnosticada, por lo que la incidencia de curación y de mortalidad de esta patología no es exacta<sup>102,98</sup>.

Aproximadamente, un 50% de los pacientes diagnosticados de TEP presentan disfunción ventricular derecha y esto está asociado con una alta probabilidad de mortalidad en el hospital. La información aportada al analizar 700 pacientes del registro *Internacional Cooperative Pulmonary Embolism Registre* es que la disfunción ventricular derecha presenta una mortalidad aproximada de un 20% a los tres meses (HR: 2,2). Otros factores de riesgo adicionales que incrementan la mortalidad a los 3 meses del TEP son: la edad > 70 años (HR: 1,6), cáncer (HR: 2,3), insuficiencia cardíaca congestiva (HR: 2,4), EPOC (HR: 1,8), hipotensión sistólica (HR: 2,9) y taquipnea (HR: 2,0)<sup>103</sup>.

Además, diversas pruebas analíticas servirían para complementar el pronóstico de los pacientes con TEP, Giannitsis y col. observaron que con el aumento de los niveles de troponina hay una alta probabilidad de muerte temprana<sup>104</sup>.

La tasa de mortalidad en un TEP en la fase aguda (1 h) es hasta de un 10%, provocada por shock cardiogénico. A los 3 meses se estima entre un 15-18% y al cabo de un año puede ser hasta un 25%<sup>6,97</sup>. Puede llegar a ser de un 35% a un 38% en pacientes que no reciben tratamiento<sup>105</sup>. Ha de tenerse en cuenta que la incidencia de mortalidad incrementa de 2 a 3 veces después de un episodio de recurrencia de TEP o TVP<sup>106</sup>. Pacientes tratados de TEP tienen mayor probabilidad de muerte por un tromboembolismo recurrente que los tratados por TVP (1,5% vs. 0,4%)<sup>107</sup>.

Dado que la ETEV puede ser asintomática, a menudo no se diagnostica, por lo que no se conoce realmente su pronóstico. La mortalidad en pacientes médicos con TVP proximal y distal asintomática a los 90 días, obtenida del análisis de 1738 pacientes del estudio PREVENT, es de un 13,7% y un 3,4% respectivamente frente a un 1,9% en los pacientes sin TVP. La diferencia es estadísticamente significativa entre los pacientes con TVP proximal asintomática y los que no tuvieron TVP (HR: 7,6; IC 95%: 3,8 a 15,3)<sup>108</sup>.

En los estudios realizados en autopsias el TEP es la mayor causa de las muertes intrahospitalarias, siendo un 8,9% de los pacientes del área médica, un 7,1% en oncológicos y

un 10,1% en cirugía general. Entre un 70%-90% de las muertes no habían presentado sintomatología<sup>109,110,111</sup>.

Consecuentemente, uno de los mayores problemas de salud actuales, es la morbilidad y mortalidad asociada a la ETEV infradiagnosticada. El grupo de trabajo VITAE (*VTE Impact Assessment Group in Europa*) estima que el 59% (217.394 casos) de las muertes por un TEP fatal, en 6 países europeos, no se diagnostican. España está incluida en los países en los que se realizó esta estimación<sup>101</sup>.

## 2.4.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETEV

En la tabla 2.2. aparecen detallados los resultados epidemiológicos de la ETEV que obtiene White y col. en un estudio que integra la literatura científica epidemiológica americana y europea más relevante<sup>1</sup>; así como los resultados de otros estudios complementarios.

La incidencia aportada por los estudios varía según la metodología empleada. Cuando se trata de estudios de revisión de historias clínicas o diagnósticos al alta, la incidencia de TVP es mayor que si se realiza sobre autopsias y por el contrario el diagnóstico de TEP es mayor en los estudios en autopsias. Un ejemplo son los resultados de los estudios realizados con autopsias, como los estudios de Hansson que estima una incidencia de TEP y TVP de 205 y 183 por 100.000 habitantes o los de Silverstein con una incidencia de 69 y 48 por 100.000 habitantes<sup>5</sup>. Por tanto los datos obtenidos a través de autopsias pueden sobreestimar la incidencia de TEP sintomático al detectar casos asintomáticos y al contrario ocurre con el diagnóstico clínico que la subestima.

Existen datos específicos españoles, como los obtenidos por Cohen y col (VITAE) a través de un modelo que han realizado para estimar la epidemiología en 6 países europeos (Alemania, España, Francia, Italia, Reino Unido y Suiza). Estiman que en España el número de pacientes hospitalizados en el área médica con riesgo de tener ETEV por año son: 11.930 por infarto de miocardio, 50.464 por ACVA y 651.004 por otras patologías médicas. A su vez estiman que el uso de tromboprofilaxis en estos pacientes oscila entre un 60% y un 62%, siendo superior en pacientes quirúrgicos de alto riesgo (78-80%).<sup>101</sup>

Tabla 2.2. Epidemiología del primer episodio de ETEV.

Variable	Resultado
Incidencia de ETEV (>95% población caucásica)	70-113 casos/100.000/año
Nº de episodios en 6 países europeos*/año <sup>101</sup>	TVP: 465.715 (404.664-538.189) TEP: 295.982 (242.450-360.363) Muertes por ETEV: 370.012 (300.193-483.108)
Edad <15 años 25-35 años 70-79 años > 80 años	<5 casos/100.000 personas/año 30 casos/100.000 personas/año 300-500 casos/1000.000 personas/año 450-600 casos/100.000 personas/año
Género	No se han encontrado diferencias
Raza	2,5-4 veces menor riesgo de ETEV en hispanos y asiáticos.
Incidencia TVP en pacientes hospitalizados sin tromboprofilaxis <sup>50</sup>	Médicos: 10-20% ACVA: 20-50% Cirugía: 15-40% Artroplastía rodilla y cadera: 40-60% Unidades críticas: 10-80% TVP proximal: 2-4,9%
Incidencia de TEP en pacientes hospitalizados <sup>101</sup> : - Sin profilaxis:  - Con profilaxis:	Médicos: 1,7-4,7 % ACVA: 5,7-6,7 % Cirugía: 5,2-10,3 % Cirugía mayor riesgo: 24,1 % Médicos: 0,4 % ACVA: 2,4 % Cirugía: 4,1-8,1 % Cirugía mayor riesgo: 12,6%
Variación estacional	Posiblemente mas común en invierno y menos en verano
Factores de riesgo	25-50% ideopática o sin definir, 15-25% cáncer, 20% post-cirugía
Recurrencia de ETEV	7% a los 6 meses, mayor en pacientes con cáncer TVP: 5,2-15,6% primer año, 1-3% siguientes años EP: 1,3-3,8% primer año, 0,3-0,8% siguientes años
Mortalidad de ETEV finalizado el tratamiento	TVP: 6% a los 30 días del evento EP: 12% a los 30 días del evento 15%-18% a los 3 meses Altamente asociada a cáncer, edad y alteraciones cardiovasculares
Muertes relacionadas con TEP en el hospital	5-10%

\* Países de Europa: Alemania, España, Francia, Italia, Reino Unido y Suiza.

& Enfermedad cardíaca, respiratoria, inflamatoria e infecciones severas.

Tabla modificada de White y colaboradores, 2003<sup>1</sup>.



#### **2.4.1.- PROBLEMA DE LOS ÉXITOS NO ESTUDIADOS**

Los EC en pacientes con patología médica aguda, que comparan recibir tromboprofilaxis frente a placebo, no han demostrado reducir la mortalidad<sup>16, 17, 18</sup>. La tasa de mortalidad en los pacientes ingresados es aproximadamente de un 10%, ésta puede estar causada por la ETEV en un 10% según estudios de autopsias<sup>10</sup>. En base a estas estimaciones, los resultados de los EC o metanálisis<sup>112</sup> publicados deberían haber obtenido una reducción significativa de la mortalidad. El que no lo hayan demostrado puede deberse a que la gravedad de pacientes incluidos en los estudios es baja.

## **2.5.- DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

La enfermedad tromboembólica puede afectar tanto al sistema venoso como al arterial, siendo en general más graves las consecuencias vitales de este último (isquemia distal al territorio afectado) que del primero (dificultad en el retorno hemático con edema distal al territorio afectado). No obstante, como ya he mencionado previamente, con frecuencia existe una relación causa efecto entre ellos, de forma que la trombosis venosa en ciertos territorios vasculares puede ser la causa de embolismos arteriales pulmonares con alto riesgo vital para el paciente.

La importancia del diagnóstico certero radica en evitar complicaciones y secuelas en el caso de la TVP, para lo que no es imprescindible un diagnóstico urgente, y en evitar el riesgo vital al paciente en el caso del TEP lo que requiere un diagnóstico urgente y preciso.

El diagnóstico de estas patologías puede ser complejo considerando por un lado que no siempre van acompañadas de manifestaciones clínicas claras y por otro lado que éstas no son patognomónicas, de manera que sólo en un 10-20% de los pacientes con datos de sospecha clínica se confirma la enfermedad. Tan sólo se diagnostica entre un 25% y un 50% de ETEV en pacientes que han estado ingresados recientemente<sup>6</sup>.

El desarrollo de algoritmos diagnósticos que incluyen sintomatología clínica, pruebas biológicas y de imagen va encaminado a aumentar el porcentaje de diagnósticos correctos, consiguiendo así el tratamiento adecuado. Cabe destacar el algoritmo diagnóstico de TVP propuesto por la Sociedad Española de Medicina Interna<sup>113</sup> así como el algoritmo diagnóstico de Perrier y col.<sup>114</sup> de TEP y el reciente algoritmo diagnóstico de TEP publicado por Tapson<sup>115</sup>.

### **2.5.1.- DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.**

#### **2.5.1.1.- Sospecha clínica y diagnóstico diferencial**

El diagnóstico clínico es impreciso ya que una minoría de pacientes con sospecha clínica tiene realmente la enfermedad y otros que la tienen no presentan sintomatología.

Los síntomas con los que la TVP suele presentarse son: dolor en la pantorrilla, eritema, y edema del miembro afectado. Los signos que puede haber en la exploración son: palpar un cordón producido por la vena trombosada (sólo en el caso de trombosis superficial), aumento de la temperatura local, edema y/o dilatación venosa superficial. Este diagnóstico es impreciso por lo que ha de completarse con determinaciones de laboratorio y pruebas de imagen.<sup>20</sup>

Es preciso realizar diagnóstico diferencial de la TVP con diferentes cuadros en los que la sintomatología clínica es parecida, tales como rotura de quiste de Baker, rotura muscular (fibrosis muscular) o una celulitis infecciosa. El quiste de Baker suele estar localizado en la fosa poplítea y cuando se rompe produce dolor severo, edema, enrojecimiento e inflamación en la pierna. La sintomatología de la celulitis es rubor en la piel, edema, calor y dolor. Otras entidades con las que se ha de hacer diagnóstico diferencial son: hematomas extensos, dolor en las piernas de origen muscular, edemas en las piernas por dificultad en el retorno venoso generalmente por compresiones extravasculares como puede ser el embarazo u otras “masas” abdominales, insuficiencia cardíaca aunque suelen ser bilaterales. Las pruebas de laboratorio y de imagen ayudan a establecer el diagnóstico diferencial ante estas situaciones.

Se han creado diferentes modelos clínicos para predecir la probabilidad de TVP en pacientes. Describiré el modelo Wells y col. que está basado en factores de riesgo y signos clínicos para clasificar a los pacientes en baja, media o alta probabilidad de presentar TVP. Para ello establece una escala de puntos y la suma de estos indica el riesgo de tener TVP<sup>116</sup>. La tabla 2.3. resume esta escala.

Tabla 2.3. Modelo clínico predictivo para determinar la probabilidad de una TVP.

<b>Trombosis Venosa Profunda</b>	<b>Puntuación</b>
Inmovilización o cirugía mayor en las 4 semanas previas	1
Parálisis, paresias, o inmovilización reciente de extremidades inferiores	1
Cáncer en tratamiento en los últimos 6 meses o con tratamiento paliativo	1
Dolor a la palpación en el área de distribución del vaso afecto	1
Aumento del perímetro del miembro afecto de más de 3 cm con respecto al sano.	1
Edema con fóvea en la pierna sintomática	1
Venas superficiales colaterales	1
Diagnóstico alternativo al menos de igual probabilidad	-2
<b>Baja probabilidad</b>	<b>≤1</b>
<b>Media probabilidad</b>	<b>1-2</b>
<b>Alta probabilidad</b>	<b>≥3</b>

Tabla modificada de Wells y colaboradores, 1999<sup>116</sup>.

### 2.5.1.2.- Métodos biológicos

La prueba biológica que se emplea para el diagnóstico de la TVP es la prueba en sangre de detección del dímero D de fibrina. El dímero D es un producto de degradación del coágulo de fibrina polimerizada y se determina mediante técnicas inmunológicas cualitativas (látex) o cuantitativas (ELISA). Esta prueba complementa a las técnicas no invasivas aumentando la exactitud del diagnóstico, se utiliza como prueba inicial de despistaje por su rapidez. Niveles elevados (> 500 ng/ml) suelen estar en la mayoría de pacientes con TVP<sup>117</sup>.

El dímero D no es específico de TVP, también se encuentra elevado en pacientes con cirugía mayor reciente, traumatismos, cáncer, infección, fallo hepático y en embarazadas; por tanto no sirve como valor predictivo positivo, pero ante niveles bajos o normales hay baja probabilidad de que estemos ante una TVP (alto valor predictivo negativo >90%). Esto hace que la utilidad de esta prueba radique sobre todo en descartar la TVP<sup>117,118</sup>.

### 2.5.1.3.- Técnicas diagnósticas por imagen

La evolución de las técnicas de diagnóstico por imagen de esta patología ha sido rápida y en pocos años, se ha pasado de técnicas complejas y poco precisas como la pletismografía, la gammagrafía con fibrinógeno marcado, a técnicas más precisas como las que enumero a continuación.

#### ▪ FLEBOGRAFÍA

Tradicionalmente ha sido la prueba más fiable para el diagnóstico de TVP por lo que se considera la prueba “gold-estándar”, pero al ser una técnica invasiva no es de primera elección ya que puede presentar complicaciones como dolor, flebitis, trombosis y reacciones de hipersensibilidad al contraste yodado así como el riesgo inherente a la propia radiación. Detecta trombos tanto en las venas proximales como en las distales del sistema profundo. Por las complicaciones que presenta han ido reduciéndose notablemente el número de exploraciones realizadas con esta técnica, siendo prácticamente nula en la mayoría de los centros. En la actualidad se reserva para casos con alta probabilidad clínica de presentar TVP, dímero-D elevado y eco-Doppler normal o de dudosa interpretación, así como en casos de sospecha de TVP recurrente si no se dispone de una ecografía previa de control.<sup>119</sup>

#### ▪ ECOGRAFÍA-DOPPLER

La ultrasonografía con compresión venosa es en la actualidad la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de la TVP, siendo la falta de compresibilidad de un determinado segmento venoso el criterio diagnóstico<sup>119</sup>. Esta prueba presenta para la detección de trombosis en venas proximales (desde femoral común a vena poplítea) una sensibilidad de un 93-97% y para venas distales (de la pantorrilla) de un 60-73% y una especificidad de un 98%<sup>120, 121</sup>. Es la prueba de elección en embarazo al ser la única segura para el feto.

En el caso del diagnóstico de TVP recurrente no se considera como prueba de elección a no ser que se disponga de una ecografía normal tras el primer proceso de TVP.

Las últimas publicaciones realizadas sobre el óptimo diagnóstico de TVP, incluyendo estudios farmacoeconómicos, concluyen que la técnica de ultrasonografía debe emplearse

selectivamente en pacientes con resultados positivos de dímero-D o con alto riesgo clínico. No siendo costo efectivas las pruebas radiológicas para todos los pacientes.<sup>122,123,124</sup>

## **2.5.2.- DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR**

### **2.5.2.1.- Sospecha clínica y diagnóstico diferencial**

El TEP normalmente presenta una sintomatología de instauración brusca. Los síntomas más frecuentes son: disnea (73%), dolor pleurítico (66%) y tos (37%). Entre los signos diagnósticos podemos encontrar hemoptisis y en los casos graves síncope (10-20%). A la exploración suele identificarse: taquipnea (70-92%), crepitantes (51%) y taquicardia (30%). Llama la atención que sólo un tercio de los pacientes presentan TVP acompañante. El diagnóstico ha de ser rápido por la elevada tasa de mortalidad que acompaña a esta patología sin tratamiento.<sup>125</sup>

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye: neumonía o bronquitis, asma, exacerbación de EPOC, infarto de miocardio, ansiedad, distensión de la aorta, edema pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, cáncer de pulmón, ansiedad, dolor músculo esquelético, fractura de costilla, pleuritis, atelectasias, insuficiencia cardiaca congestiva y septicemia<sup>126</sup>. Por esto, es imprescindible realizar pruebas diagnósticas objetivas ante la sospecha de esta patología para su diagnóstico correcto.

Con el objetivo de poder predecir la probabilidad de presentar TEP en función de los signos clínicos y factores de riesgo que presenta el paciente, Well y col definen un modelo clínico que resumo en la siguiente tabla 2.4.<sup>116</sup>

Tabla 2.4. Modelo clínico para determinar la probabilidad de presentar embolismo pulmonar.

<b>TROMBOEMBOLISMO PULMONAR</b>	<b>Puntuación</b>
Inmovilización/cirugía mayor-4semanas	1,5
ETEV previa	1,5
Cáncer: en tratamiento actual o en los últimos 6 meses	1
Signos y síntomas clínicos de TVP	3
Frecuencia cardiaca >100	1,5
Hemoptisis	1
Diagnóstico alternativo menos probable	3
<b>Baja probabilidad</b>	<b>&lt;2</b>
<b>Media probabilidad</b>	<b>2-6</b>
<b>Alta probabilidad</b>	<b>&gt;6</b>

Tabla modificada de Wells y colaboradores, 1999<sup>116</sup>.

### 2.5.2.2.- Técnicas de diagnóstico biológico

La prueba diagnóstica empleada es la misma que en la TVP, consiste en la detección en sangre del dímero D de fibrina. Presenta baja especificidad para el TEP, entre un 38% a un 83% según la técnica utilizada, por tanto tiene bajo valor predictivo positivo<sup>127</sup>. Por el contrario la prueba del dímero D es muy sensible para la detección de un TEP por lo que presenta alto valor predictivo negativo, por ello en pacientes con baja probabilidad de presentar TEP y con resultados negativos de dímero-D, no es necesario realizar pruebas adicionales para descartarlo como ya han demostrado diferentes estudios publicados<sup>128,129</sup>.

### 2.5.2.3.- Técnicas diagnósticas por imagen

#### ▪ ANGIOGRAFIA PULMONAR

La angiografía pulmonar es el patrón de referencia para el diagnóstico del TEP, pero al tener un riesgo de un 0,5% de mortalidad y una morbilidad del 2% al 4% y por ser una prueba técnicamente compleja, se utiliza solo en casos de difícil diagnóstico<sup>130</sup>. Sólo está disponible en algunos hospitales, por lo que son centros de referencia para esta técnica.

- **GANMAGRAFÍA VENTILACIÓN PERFUSIÓN**

Es una técnica sensible pero no específica, no suele estar disponible en los hospitales. Tiene un alto valor predictivo positivo para los resultados con alta probabilidad y negativo para los resultados normales pero tres cuartas partes de los pacientes tienen resultados indeterminados por lo que su uso está en declive<sup>131</sup>.

- **TAC HELICOIDAL O MULTIDECTOR (ANGIO-TAC)**

El TAC visualiza émbolos pulmonares centrales y en las ramas subsegmentarias más pequeñas. Se considera que el angio-TAC helicoidal tiene una sensibilidad y especificidad próximas al 90% para los émbolos centrales siendo inferior para la detección de trombos subsegmentarios<sup>132</sup>. Con la aparición de los nuevos equipos de TAC, con tecnología multidetector que permiten aumentar la resolución espacial y temporal de las imágenes obtenidas, ha mejorado la detección de los trombos subsegmentarios. Por este motivo, los TAC helicoidales presentan mayor tasa de falsos negativos (30%) que los multidetectores de última generación. Se ha de considerar que una prueba de TAC negativa no descarta totalmente la posibilidad de una embolia pulmonar, aunque de existir afectaría a vasos subsegmentarios muy periféricos con escasa repercusión clínica. El metanálisis publicado que analiza 4657 pacientes confirma estos datos, por lo que actualmente la angiografía por tomografía computerizada (angio-TAC) pulmonar es la técnica de imagen de elección en el diagnóstico del TEP<sup>133</sup>.

- **RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) / angioRMN**

La angiografía de RMN ha demostrado en estudios preliminares una evaluación rápida y exacta de los vasos sanguíneos pulmonares, siendo equiparable a la que se obtiene con angiografía de contraste. No obstante, el alto coste, reducida disponibilidad e incompatibilidad de la técnica con los dispositivos de asistencia respiratoria de este tipo de pacientes, así como la menor resolución espacial y temporal de las imágenes obtenidas no han permitido que esta técnica sea de primera elección en estos pacientes. En estos momentos quedaría limitada para pacientes con contraindicación clara del uso de radiaciones ionizantes (embarazadas) o de contrastes iodados (hipersensibilidad).<sup>130</sup>



## **2.6.- PROFILAXIS PRIMARIA DE LA ETEV**

Es necesario tener en cuenta todos los aspectos clave de la ETEV descritos anteriormente, se resumen en:

- el riesgo de presentar ETEV los pacientes ingresados en el área médica es elevado
- la morbi-mortalidad asociada a esta patología es alta
- la ETEV se infradiagnostica
- hay definidos factores de riesgo de ETEV

Conjugando estos conocimientos es imprescindible que en la práctica clínica se prevenga esta enfermedad (profilaxis primaria) con tratamientos profilácticos que hayan demostrado ser eficaces y seguros.

El trombo venoso está formado principalmente por fibrina, por ello los anticoagulantes son el tratamiento de elección para la prevención de la ETEV. Tradicionalmente se empleó para la profilaxis de la ETEV medidas físicas y heparinas no fraccionadas, actualmente el tratamiento más utilizado son las heparinas de bajo peso molecular. A continuación describiré estos tratamientos tromboprolifácticos especialmente en los pacientes del área médica, ya que será la población de pacientes objeto de este estudio.

### **2.6.1.- MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS**

#### **2.6.1.1.- Métodos compresivos-mecánicos**

En pacientes médicos con factores de riesgo y con contraindicación de anticoagulantes, se recomiendan estos métodos para la tromboprolifaxis. Recomendación con el mayor nivel de evidencia científica (grado 1A)<sup>50</sup>.

Los métodos compresivos-mecánicos actúan mejorando la hemodinámica venosa incrementando el retorno venoso y reduciendo el estasis venoso ya que reducen la distensión patológica de las venas y restauran la insuficiencia valvular. Estos métodos incluyen: presoterapia con dispositivos de compresión neumática intermitente, medias de compresión elástica. Los dispositivos de compresión neumática intermitente son incómodos para el

paciente y costosos por lo que su uso suele estar limitado, por lo contrario las medias de compresión tienen la ventaja de poder usarse durante periodos prolongados y en el paciente encamado y ambulatorio.

La ventaja que presentan es que no implican riesgo de sangrado por lo que pueden usarse en pacientes con alto riesgo de sangrado. Pueden emplearse como tratamiento adicional a la tromboprolifaxis anticoagulante (Grado 2A)<sup>50</sup>. No hay estudios que determinen la reducción de TEP y muerte con estos tratamientos no farmacológicos.

### **2.6.1.2.- Movilización precoz**

El inicio precoz de la deambulacion en pacientes hospitalizados, es un principio básico del cuidado del paciente porque contribuye a disminuir el riesgo de ETEV. No obstante, no es suficiente medida tromboprolifáctica. Ha de tenerse en cuenta que la mayoría de los episodios tromboembólicos sintomáticos ocurren cuando se ha empezado a deambular.

## **2.6.2.- TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS**

### **2.6.2.1.- Anticoagulantes orales**

- Acenocumarol y warfarina son los anticoagulantes orales aprobados en España desde 1956 y 1959 respectivamente. Ambos actúan antagonizando a la vitamina K necesaria para la activación de factores de la coagulación (I, VII, IX y X) y de las proteínas anticoagulante C y S. Al no actuar directamente, el inicio del efecto antitrombótico depende de la vida media de los factores de la coagulación.

Están indicados en patologías crónicas para profilaxis de ETEV o como profilaxis secundaria, no están indicados como anticoagulante oral en profilaxis primaria en patología médica aguda. La indicación aprobada por la Agencia Española del Medicamento (AGEMED) es en la profilaxis y/o tratamiento de trombosis venosas, y en el embolismo pulmonar. Profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular y/o sustitución de válvulas

cardíacas. Tratamiento post infarto de miocardio, reduce el riesgo de muerte por infarto de miocardio recurrente así como por episodios tromboembólicos tales como ictus o embolización sistémica<sup>134</sup>. En base a los resultados del metanálisis de Mismetti y col. los antagonistas de la vitamina K son menos efectivos que las HBPM en la prevención de la ETEV en cirugía ortopédica mayor, por lo que no son tratamiento de elección<sup>135</sup>.

La dosis es dependiente de los valores del Índice Internacional Normalizado (INR), el objetivo terapéutico es INR de 2 a 3,5 según la indicación establecida.

Los anticoagulantes orales interaccionan con gran cantidad de fármacos, especialmente con los que tienen alta afinidad a las proteínas plasmáticas.

La estrecha monitorización que precisan los pacientes en tratamiento con en estos fármacos, las múltiples interacciones farmacológicas y el elevado riesgo de hemorragias que presentan, hace que se estén desarrollando nuevas moléculas más seguras y cómodas para el paciente.

- Rivaroxaban es un anticoagulante oral que en octubre de 2008 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado su comercialización (Xarelto<sup>®</sup>), próximamente en España estará disponible. Es un inhibidor directo del factor Xa de la coagulación, no precisa monitorización del INR. La biodisponibilidad oral es de un 80%. Tiene una semivida sobre 9 h y un aclaramiento renal.

Está indicado para prevención de ETEV de pacientes adultos sometido a cirugía electiva de reemplazo de rodilla y cadera. Los EC pivotaes son RECORD 1<sup>136</sup>, RECORD 2<sup>137</sup> para recambio de cadera y RECORD 3<sup>138</sup> para recambio de rodilla, en los que comparan rivaroxaban 10 mg oral frente a enoxaparina 40 mg SC. Evaluaron la variable de eficacia en 3.153 pacientes con recambio de cadera y en 1.702 pacientes con recambio de rodilla. En ambos casos ha demostrado superioridad en la variable combinada TVP sintomática y asintomática, TEP no fatal y muerte por cualquier causa [recambio de cadera: rivaroxaban 1,1% vs. enoxaparina 3,7% (Reducción del riesgo absoluto (RRA): 1,7%; IC 95%: 1,5 a 3,7)] [recambio de rodilla: rivaroxaban 9,6% vs. enoxaparina 18,9% (RRA: 9,2%; IC 95%: 5,9 a 12,4)]. No obstante en la variable

secundaria de tromboembolismo mayor definido como TVP proximal sintomática y asintomática, TEP no fatal y muerte por ETEV, no alcanzó superioridad estadísticamente significativa. El perfil de seguridad es similar al de enoxaparina. Por tanto, este nuevo anticoagulante oral es una alternativa a enoxaparina en la cirugía de recambio de rodilla y cadera. No se pueden extrapolar estos resultados a otros grupos de pacientes, ya que el proceso de la coagulación es complejo y difiere en los diferentes procesos patológicos. En la medida que se obtengan resultados de nuevas investigaciones en otro tipo de pacientes, como los de patología médica, irá posicionándose dentro del arsenal farmacoterapéutico.

- Dabigatran etexilato es un anticoagulante oral que en abril de 2008 la EMEA autorizó su comercialización (Pradaxa<sup>®</sup>) y en España estará disponible próximamente. Actúa inhibiendo directamente la trombina. Es un profármaco que se transforma en el metabolito activo dabigatrán, por hidrólisis catalizada por esterasas plasmáticas y hepáticas. La biodisponibilidad oral es de un 5% a un 6% y la semivida de 12 a 17 h por lo que se administra una vez al día. La vía renal es la principal vía de eliminación, sobre un 80% se excreta inalterado, por ello está contraindicado en IR grave (Ccr<30 ml/min).<sup>34</sup>

La indicación de trombopprofilaxis es la misma que en el rivaroxaban. Los EC en fase III que han demostrado su eficacia y seguridad son el RE-MODEL<sup>139</sup> en artroplastia de rodilla (n=2.076) y el RE-NOVATE<sup>140</sup> en artroplastia de cadera (n=3.494). En ambos EC se comparó dabigatrán 150 o 220 mg al día con la mitad de dosis de inicio de la 1 a 4 h postcirugía frente a enoxaparina 40 mg al día, durante 6 a 10 días en artroplastia de rodilla y de 28 a 35 días en artroplastia de cadera. Los dos estudios han demostrado igualdad en la variable combinada de ETEV asintomática y sintomática junto con mortalidad [artroplastia de rodilla: enoxaparina 37,7% vs. dabigatrán etexilato 220 mg 36,4% (RRA: -1,3%; IC 95%: -7,3 a 4,6) vs. dabigatrán 150 mg 40,5% (2,8%; IC 95%: -3,1 a 8,7)] [artroplastia de cadera: enoxaparina 6,7% vs. dabigatrán etexilato 220 mg 6% (RRA: -0,7%; IC 95%: -2,9 a 1,6) vs. dabigatrán 150 mg 8,6% (1,9%; IC 95%: -0,6 a 4,4)]. El perfil de seguridad fue similar en todos los grupos de tratamiento.

Al igual que el rivaroxaban son necesarios estudios en pacientes con patología médica aguda para poder establecer su ventaja sobre las HBPM.

- Apixaban es un anticoagulante oral que se encuentra en fase de investigación clínica. Es un inhibidor directo del factor Xa, como rivaroxaban. Presenta una alta biodisponibilidad oral, una semivida de 12 h y con una eliminación renal de un 25% y por vía fecal.

El ensayo clínico en Fase II de búsqueda de la dosis óptima indica que la dosis de 5 mg al día parece ser la que presenta mejor beneficio riesgo y que podría ser la que se compare a HBPM para evaluar su eficacia<sup>141</sup>.

### 2.6.2.2.- Otros anticoagulantes

- Fondaparinux es un anticoagulante subcutáneo aprobado por la AGEMED en el año 2004. Es glicosaminoglicano sintético, análogo del pentasacárido de la heparina o HBPM que se une a la antitrombina. Es un inhibidor selectivo del factor Xa mediado por la antitrombina III por lo que inhibe la formación de trombina de forma indirecta. No se une a las plaquetas o factor 4 de las plaquetas (PF4: *Platelet factor 4*) por lo que no se forma el complejo heparina/PF4 que es reconocido como antígeno por los anticuerpos que causan la trombocitopenia inducida por heparina.

Hay ensayos clínicos que han evaluado su eficacia para la prevención de la ETEV y en el tratamiento de la angina inestable o IAM sin elevación del segmento ST, así como en IAM con elevación del segmento ST.

Para tromboprofilaxis, se han realizado ensayos clínicos tanto en pacientes quirúrgicos<sup>142,143</sup> como médicos<sup>18</sup>. En cirugía ortopédica obtuvo mejores resultados que enoxaparina con una reducción de riesgo relativo próxima al 50 % [recambio de cadera: fondaparinux 8,3% vs. enoxaparina 19,1% (RRR: 56,4%; IC 95%: 39,0 a 70,3)] [recambio de rodilla: fondaparinux 12,5% vs. enoxaparina 27,8 (RRR: 55,2%; IC 95%: 36,2 a 70,2)]. Los resultados obtenidos en cuanto a seguridad son más favorables a enoxaparina, se observó mayor frecuencia de sangrado mayor. El ensayo

clínico realizado en pacientes médicos<sup>18</sup> lo detallaré en el apartado de efectividad de las HBPM.

Está indicada para la prevención de ETEV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, en cirugía abdominal y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETEV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas.

Recientemente se ha aprobado para tratamiento de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, cuando no está indicada una intervención invasiva urgente; así como en IAM con elevación del segmento ST, en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperfusión. Estas indicaciones corresponden a los EC OASIS-5<sup>144</sup> realizado en 20.078 pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación de la onda ST y al OASIS-6<sup>145</sup> en 12.092 pacientes con infarto de miocardio y elevación de la onda ST.

- Lepirudina es un análogo sintético de la hirudina. Es un inhibidor directo de la trombina. Está indicado en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Al igual que la HNF, su actividad anticoagulante se mide con el APTT.

### **2.6.2.3.- Heparina no fraccionada**

La heparina es un agente antitrombótico que fue descubierto en el año 1916 por McLean<sup>146</sup> y que está formada por mezclas de cadenas de polisacáridos, entre 18 y 130 unidades de monosacáridos y con un peso molecular entre 1.500 y 35.000 dalton, con una media de 15.000 dalton<sup>147</sup>. Fueron Brinkhous y col. en 1939, quienes demostraron que era anticoagulante indirecto ya que precisaba de un cofactor plasmático para ejercer su acción.<sup>148</sup> Abildgaard llamó a este cofactor antitrombina III (AT).<sup>149</sup>

La heparina se une a la lisina de la AT lo que produce un cambio en la conformación del centro reactivo de la arginina de la molécula de la AT, que convierte a la AT de un lento

inhibidor de la trombina a un rápido inhibidor al unirse covalentemente al centro activo serina de la trombina, así como de otras enzimas coagulantes.<sup>150</sup>

Para que la heparina se una a la AT es necesario que contenga un pentasacárido específico y éste solo lo tienen un tercio de las cadenas. La formación del complejo ternario de heparina ( $\geq 18$  monosacáridos), AT y trombina factor II hace que se inactive la trombina factor II. El complejo heparina-AT también inactiva los factores Xa, IXa, XIa y XIIa. La inactivación más sensible se produce en la antitrombina y el factor Xa, siendo la de la trombina 10 veces mayor que la del factor Xa.

Las moléculas de heparina con menor de 18 sacáridos no tienen capacidad de formar el complejo ternario al no poderse unir la AT y trombina por lo que pierden la capacidad de inhibir la trombina, pero aquellas que contienen el pentasacárido específico pueden catalizar la inhibición del factor Xa a través de la AT activada.

Hay dos sales de heparina, heparina sódica y heparina cálcica. La heparina sódica es el anticoagulante con mayor experiencia de uso, aprobada en España en el año 1951. Se utiliza tanto para tratamiento (intravenosa en perfusión continua con dosis según valor del APTT o como prevención de ETEV [subcutánea (SC) cada 8 h] y en angina inestable o IAM. La heparina cálcica se autorizó en el año 1971 en España, en la actualidad ha sido sustituida por las HBPM.

### **Eficacia**

Los ensayos clínicos que se realizaron en pacientes médicos con HNF frente a no trombopprofilaxis demostraron una reducción de riesgo relativo de un 70% (HNF: 9,1% vs. no trombopprofilaxis: 46,7%; HNF: 4% vs. no trombopprofilaxis: 26%; HNF: 1,6% vs. placebo 10,4%)<sup>151,152,153</sup>. El número de pacientes evaluados fue pequeño.

Estudios comparativos de HNF frente a HBPM han demostrado que tienen similar eficacia en la prevención de ETEV<sup>154</sup>, si bien en un metanálisis las HBPM han presentado mejores resultados en la prevención de TVP (RR: 0,68; IC 95%: 0,52 a 0,88)<sup>155</sup>. En cuanto a la seguridad, ambas heparinas a dosis profilácticas tienen similar perfil de seguridad, excepto en la probabilidad de riesgo de hematoma en el lugar de la inyección subcutánea que es menor en las HBPM que en las HNF (enoxaparina: 7,2% vs. HNF: 12,6%;  $p < 0,026$ )<sup>154</sup>. Por esto las

guías de práctica clínica basadas en la evidencia posicionan a ambos tipos de heparinas en el mismo nivel de evidencia, en la indicación de trombopprofilaxis en pacientes médicos<sup>13,50</sup>.

No obstante, en la práctica clínica se utilizan principalmente las HBPM por ser más cómodas en la administración (una vez al día) y porque presentan menos probabilidad de hematomas en el lugar de la inyección.

#### **2.6.2.4.- Heparinas de bajo peso molecular**

Las HBPM se autorizan en España en el año 1.989, fueron las primeras enoxaparina y dalteparina, con la indicación de profilaxis de trombosis venosa en pacientes quirúrgicos.

La obtención de HBPM es a partir de heparina estándar mediante distintas despolimerizaciones químicas o enzimáticas. Presenta una gran afinidad por el factor Xa y mucho menor por la trombina.

La diferencia estructural de las HBPM hace que presenten diferencias respecto a las HNF en cuanto a:

- Las HBPM no modifican los tiempos de coagulación TTPA ni TP a diferencia de las HNF que si lo hacen.
- Menor interacción con las plaquetas.
- Menor riesgo de trombocitopenia (HNF: 0,8-5%, HBPM: 0-0,9).<sup>156</sup>
- Baja actividad antitrombínica, alta actividad anti-Xa (anti-Xa/IIa: HNF: 1:1, HBPM: 8:1-2:1).
- Mayor biodisponibilidad por vía subcutánea (HNF: 10-30%, HBPM: 85-95%).
- Escasa actividad lipolítica.
- Semivida más prolongada (HNF: 1-6 h, media 1,5 h; HBPM: 5-10 h).
- Su eliminación es renal (HNF: 50% excreta inalterada).
- No modifican test de anticoagulación a dosis habituales.
- Menor riesgo de osteoporosis.
- Menor riesgo de hematoma en el lugar de la inyección.



La diferencia más destacable es su mayor actividad anti Xa y menor actividad antitrombina (anti-IIa). En la figura 2.5. están representados los diferentes mecanismos de las HNF y HBPM en la inactivación del factor Xa y IIa.

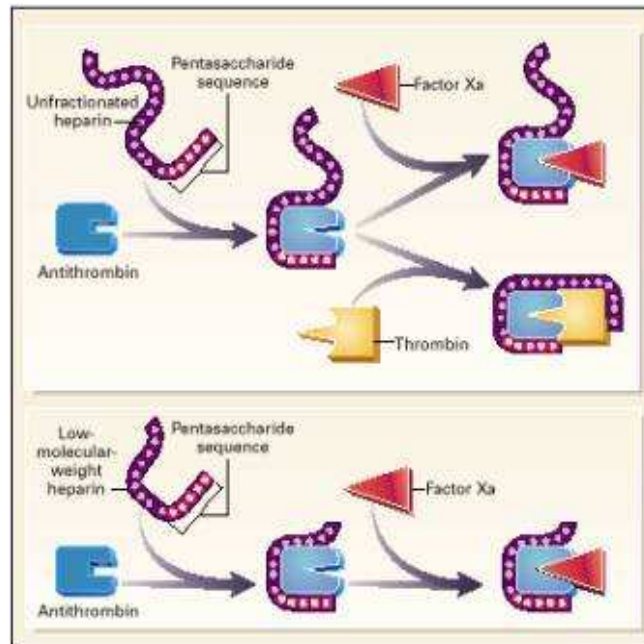


Figura 2.5. Inactivación del factor Xa y IIa. Diferencias en el mecanismo de actuación de las heparinas no fraccionadas de las heparinas de bajo peso molecular. La unión de las heparinas a la antitrombina causa un cambio conformacional que cataliza la inactivación del factor Xa. Por lo contrario, para la inactivación del factor IIa (trombina) se requiere la formación de un complejo ternario heparina, antitrombina, trombina, lo que solo se logra con las heparinas que tienen cadenas con 18 o más unidades de sacárido, es decir, las heparinas de alto peso molecular. Obtenido de [www.geocites.com](http://www.geocites.com)

Dado que en los pacientes incluidos en este estudio sólo se ha utilizado la HBPM **enoxaparina**, por ser la única seleccionada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, haré una descripción detallada de la misma:

Su estructura se caracteriza por un grupo ácido 2-Osulfo-4-enepiranosurónico en el extremo no reductor y un grupo 2-N, 6-O-disulfo-D-glucosamina en el extremo reductor de la cadena. Aproximadamente el 20% (entre el 15% y el 25%) de la estructura de la enoxaparina contiene un derivado 1,6 anhidro en el extremo reductor de la cadena. Esta estructura de la molécula de la enoxaparina queda representada gráficamente en las figuras 2.6. y 2.7.

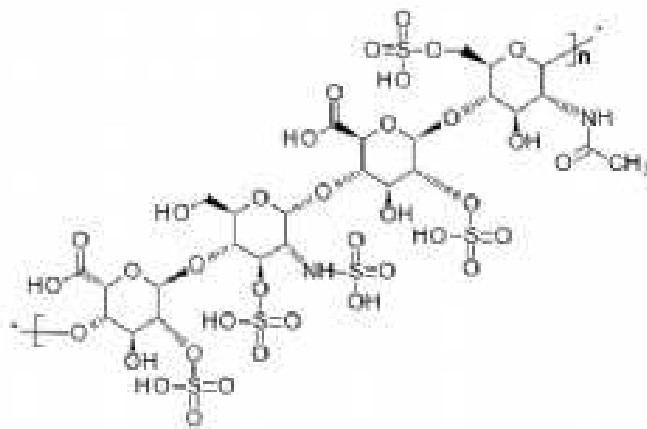


Figura 2.6. Molécula de enoxaparina. Obtenido de [www.awpharma.co.uk](http://www.awpharma.co.uk)

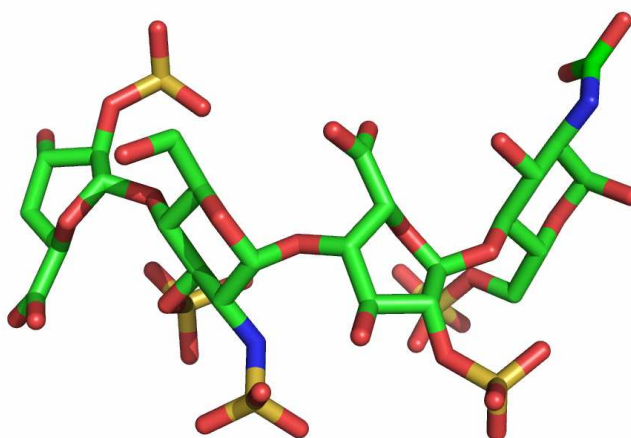


Figura 2.7. Representación tridimensional de la molécula de enoxaparina. Obtenido con el programa PYMOL (<http://pymol.sourceforge.net/>). La enoxaparina se modeló sobre la base de la estructura de heparina publicada en Mulloy, B., Forster, M.J., Jones, C., Davies, D.B. N.m.r. and molecular-modelling studies of the solution conformation of heparin. *Biochem.J.* 1993; 293: 849-858 (código del Protein Data Bank [<http://www.rcsb.org/pdb/>] 1HPN).

## I. Propiedades biofísicas y efecto anticoagulante

El efecto anticoagulante de las HBPM se mide en actividad aproximada anti factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para HBPM. Los parámetros farmacocinéticos de las HBPM han sido estudiados, principalmente, a partir de la evolución de las actividades plasmáticas anti-Xa y anti-IIa, a los intervalos de dosis recomendados tras la administración SC única y repetida y tras la administración intravenosa única. Las propiedades biofísicas y el efecto anticoagulante de las HBPM se resumen en la tabla 2.5.

Tabla 2.5. Propiedades biofísicas y efecto anticoagulante de las HBPM.<sup>157,158,159,160,161</sup>

HBPM	Método de obtención	Peso molecular Dalton*	Actividad antiXa (UI antiXa/mg)	Actividad anti IIa (UI anti-IIa/mg)	Relación anti-Xa/IIa
Bemiparina	Despolimerización de heparina de mucosa intestinal porcina	3.600 (2.000-6.000)	80-120	5-20	8:1
Dalteparina	Despolimerización con ácido nitroso de heparina de la mucosa intestinal porcina.	5.000 (3.000-8.000)			2.1:1
Enoxaparina	Despolimerización alcalina del éster benzílico de heparina de la mucosa intestinal porcina	4.500 (3.500 – 5.500)	100	28	3,6:1
Nadroparina	Despolimerización de heparina de la mucosa intestinal porcina	4.300 (2.000-8.000)	95-130	<40	2,5-4:1
Tinzaparina	Despolimerización de heparina de la mucosa intestinal porcina	6.500 (2.000-8.000)	70-120		1,5-2,5:1

(\*) Media del peso molecular e intervalo de pesos en mayor proporción.

## II. Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de las HBPM se estudian a partir de la actividad anti-Xa plasmática y se efectúa la determinación por el método amidolítico, frente al primer estándar internacional para HBPM. Los procesos de absorción y eliminación siguen una cinética lineal, de orden 1. En la tabla 2.6. se resumen los parámetros farmacocinéticos de las HBPM comercializadas en España.

Tabla 2.6. Características farmacocinéticas de las HBPM autorizadas en España.<sup>157-161</sup>

HBPM	Absorción (SC)	Tmax actividad anti Xa	Metabolismo	Eliminación semivida	Excreción
Bemiparina	96%	2-3 h (dosis profilaxis) 3-4 h (dosis tratamiento)	NC	5-6 h	NC
Dalteparina	90%	3-4 h		3-4 h	Renal
Enoxaparina	100%	2-3 h	Desulfatación y/o despolimerización hepática	4,5-7 h	Urinaria 7,4 a 9,3%
Nadroparina	98%	3 h		8-10 h	Renal
Tinzaparina	96%	2-3 h (dosis profilaxis) 3-4 h (dosis profilaxis)	Despolimerización hepática baja.	5-6 h	Renal, mayoritariamente inalterada

### III. EFICACIA

#### a. Ensayos clínicos:

Los ensayos clínicos pivotaes que han demostrado la eficacia de las HBPM y del fondaparinux en el tratamiento trombotoprolíptico en pacientes médicos son MEDENOX<sup>16</sup>, PREVENT<sup>17</sup> y ARTEMIS<sup>18</sup>. Los criterios de inclusión y exclusión de pacientes se enumeran en la tabla 2.7. Cabe destacar que los criterios de exclusión son tan amplios que hacen difícil la extrapolación de los resultados obtenidos en estas muestras poblacionales a la práctica clínica diaria.

Tabla 2.7. Criterios de inclusión y de exclusión de los ensayos clínicos MEDENOX, PREVENT y ARTEMIS.

Criterios de inclusión	MEDENOX <sup>16</sup>	PREVENT <sup>17</sup>	ARTEMIS <sup>18</sup>
Edad	≥ 40 años	≥ 40 años	≥ 60 años
Días de hospitalización	≥ 4 días	≥ 6 días	
Duración inmovilización	≥ 3 días	≥ 3 días	≥ 4 días
Insuficiencia cardíaca congestiva (clasific. III y IV)	SI	SI	SI
Insuficiencia respiratoria aguda	SI	SI	SI
Infección aguda sin shock séptico	SI*	SI*	SI
Alteraciones reumáticas agudas	SI*	SI*	SI
Artritis aguda en las piernas	SI*	SI*	SI
Enfermedad inflamatoria intestinal	SI*	SI*	SI
Criterios de exclusión			
Contraindicación de contrastes yodados	SI		SI
Trombofilia	SI		
Intubación	SI		SI
Úlcera péptica activa	SI		SI
Endocarditis bacteriana	SI	SI	SI
Insuficiencia hepática	NO	SI	NO
Contraindicación de heparina	SI	SI	
Nº plaquetas < 100.000	SI	SI	SI
INR > 1.2	SI	NO	
ACVA en los 3 meses previos	SI	SI	
Cirugía mayor	3 meses previos	1 mes previo o las próximas 2 semanas	espinal, cerebral o oftálmica
HTA descompensada	SI	NO	NO
Creatinina	> 1,7 mg/dl	> 2 mg/dl	> 180 µmol/l
VIH +	SI	NO	NO
SCA en 1 mes previo	NO	SI	
Esperanza de vida < 1 mes	NO	SI	SI
Embarazadas	SI	SI	
Inmovilización por fractura en:		3 meses previos	
Tratamiento en 48 h previas	Anticoagulación	HBPM	Anticoagulantes
Alto riesgo de sangrado			SI

(\*) Asociadas al menos a un factor de riesgo adicional de padecer ETEV. Factores de riesgo: >75 años, cáncer, tromboembolismo previo, obesidad, varices, terapia hormonal excepto en la posmenopausa e insuficiencia respiratoria y cardíaca crónica o síndrome mieloproliferativo.

Descripción individualizada de los ensayos clínicos:

En el ensayo clínico MEDENOX<sup>16</sup> con tres ramas de tratamiento donde compara enoxaparina 40 mg, enoxaparina 20 mg o placebo subcutáneo una vez al día, los resultados obtenidos fueron los siguientes: disminuye la incidencia de ETEV mayormente y con significación estadística en el grupo de pacientes tratados con enoxaparina 40 mg (5,5% 16/291) que en el grupo con placebo (14,9% 43/288) (RR: 0,37; IC 95%: 0,22 a 0,63), no hubo diferencia significativa entre los grupos con placebo y con enoxaparina 20mg (15% 43/287) (RR: 1,02; IC 95%: 0,70 a 1,51). La disminución de ETEV fue principalmente por reducción de TVP distal. La diferencia de la incidencia de efectos adversos no fue estadísticamente significativa entre los diferentes grupos. La mortalidad fue menor en los pacientes tratados con dosis de 40 mg, pero no fue estadísticamente significativa. Desde la publicación de este estudio se produjo un cambio en la prescripción de las heparinas de bajo peso molecular, sustituyéndose la dosis de enoxaparina de 20 mg por la de 40 mg en la mayoría de los pacientes hospitalizados y aumentó la prescripción de HBPM en pacientes médicos.

El ensayo clínico PREVENT<sup>17</sup> que compara dalteparina frente a placebo e incluye un número mayor de pacientes que el anterior, confirma el beneficio obtenido con el tratamiento HBPM en pacientes médicos para profilaxis de ETEV. Obtiene una incidencia de ETEV global menor que en el estudio anterior. La incidencia de ETEV en el grupo con dalteparina fue de un 2,77% (42/1518) y en el grupo de placebo de un 4,96% (73/1473) (RR: 0,55; IC 95%: 0,38 a 0,80). En la TVP proximal asintomática fue donde se produjo una mayor disminución de eventos. En cuanto a hemorragias mayores obtuvieron mayor diferencia entre las ramas de tratamiento que en el estudio anterior, pero no se encontró significación estadística. La mortalidad fue similar en ambos grupos.

El estudio ARTEMIS<sup>18</sup> compara fondaparinux frente a placebo con resultados similares de incidencia de ETEV que el estudio MEDENOX. La ETEV ocurrió en los pacientes en tratamiento con fondaparinux en un 5,6% (18/321) y en los que recibieron placebo en un 10,5% (34/323) (RRR: 46,7%; IC 95: 7,7% a 69%). Las hemorragias mayores ocurridas en ambos grupos son las mismas, un paciente en cada grupo, mientras que la mortalidad es menor en el grupo de fondaparinux.

Recientemente se ha publicado un metanálisis<sup>112</sup> que incluye 9 ensayos clínicos en pacientes médicos hospitalizados (n=19.958) con profilaxis anticoagulante para prevenir ETEV. Tiene

como objetivo evaluar la eficacia en variables clínicas relevantes como TEP, TEP fatal, TVP sintomática y mortalidad. Los resultados que obtiene son que la profilaxis anticoagulante disminuye la incidencia de cualquier TEP de un 0,49% a un 0,20%, con una RRA de 0,29%, un número necesario a tratar para prevenir un evento (NNT) de 345 y un RR 0,43 (IC 95%: 0,26 a 0,71). También disminuye la incidencia de TEP fatal de un 0,39% a un 0,14% con una RRA 0,25%, un NNT 400 y un RR: 0,38 (IC95: 0,21 a 0,69). En cuanto a reducción de TVP sintomática no fue significativa, tampoco hubo un incremento significativo en sangrado mayor. No hubo diferencias en cuanto a mortalidad. Por tanto los resultados corroboran la eficacia de la anticoagulación para prevenir ETEV relevantes en pacientes médicos de alto riesgo.

Tabla 2.8. Resultados de los ensayos clínicos con HBPM o fondaparinux vs. placebo para profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en pacientes con patología médica aguda.

Ensayo: diseño	Ramas de tratamiento	Resultaos eficacia n/N (%) (%) RRA, RRR, RR (IC 95%)	TVP n/N (%) RR (IC 95%)	TEP n/N (%) RR	Muerte n/N (%) RR (IC 95%)	Seguridad n/N (%)
MEDENOX <sup>16</sup> Randomizado, controlado, doble ciego, multicéntrico	N=1102 Enoxaparina 40mg/24 h sc Enoxaparina 20mg/24 h sc Placebo Duración tto: 6-14 días <u>Variable principal:</u> ETE hasta <b>día 14</b> sintomática o detectada por venografía bilateral duplex ultrasonografía el día 6 y 14 TVP, TEP o ambos. Seguimiento 3 meses	N= 866 evaluables (78,5%) <b>ETE:</b> 40 mg: 16/291 (5,5) 20 mg: 43/287 (15,0) placebo: 43/288 (14,9)  40 mg vs. placebo RRA: 9,4% RR: 0,37 (0,22-0,63) 20 mg vs placebo RRA: - 0,1 % RR: 1,02 (0,70-1,51)	<b>Distal asintomática</b> 40 mg: 11/291 (3,8) 20 mg: 30/287 (10,5) P: 27/288 (9,4) 40 mg vs placebo RR: 0,40 (0,20-0,80) 20 mg vs. placebo RR: 1,11(0,68-1,83)  <b>Proximal asintomática</b> 40 mg: 5/291 (1,7) 20 mg: 13/287 (4,5) P: 14/288 (4,9) 40 mg vs placebo RR:0,35 (0,13-0,97) 20 mg vs. placebo RR: 0,93 (0,45-1,94)  <b>Sintomática</b> 40 mg: 1/291 (0,3) 20 mg:3/287 (1,0) P: 2/288 (0,7)	<b>TEP sintomático:</b> 40 mg: 0/291 20 mg: 1/287 (0,35) P: 3/288 (1,04%)  <b>TEP fatal:</b> 40 mg: 0/291 20 mg: 0/287 P: 0/288	Día 1-14: 40 mg: 12/360 (3,3) 20 mg: 15/351 (4,3) P: 16/362 (4,4)  Día 1-110: 40 mg: 41/360 (11,4) 20 mg: 51/351 (14,7) P: 50/362 (13,9)	N= 1073 evaluables Día 1-14 <b>Hemorragia mayor</b> (intracraneal, retroperitoneal, fatal ↓ Hb ≥2 g/dl, transfusión ≥ 2 U sangre, fatal). 40 mg: 6/360 (1,7) + 1 fatal (0,3) 20 mg: 1/351 (0,3) P: 4/362 (1,1)  <b>Hemorragia menor</b> 40 mg: 39/360 (10,8) 20 mg: 40/351 (11,4) P: 27/362 (7,5)  <b>Trombocitopenia:</b> 40 mg: 8/360 (2,2) 20 mg: 10/351 (2,8) placebo: 13/362 (3,6)
PREVENT <sup>17</sup> Randomizado, controlado, doble ciego, multicéntrico	N=3706 Dalteparin 5000 UI/24 h SC Placebo Duración 14 días. <u>Variable principal:</u> Incidencia de ETEV hasta <b>día 21:</b> TVP sintomática, TEP	N=2991 evaluables (80,7%) <b>ETE:</b> D: 42/1518 (2,77) P: 73/1473 (4,96) RRA: 2,19% RRR: 45% RR: 0,55 (IC95:0,38-0,80)	<b>Distal sintomática</b> D: 3/1759 (0,17) P: 4/1739 (0,23) RR: 0,74*  <b>Proximal sintomática</b> D: 2/1759 (0,11) P: 7/1759 (0,40) RR: 0,28*	<b>TEP sintomático:</b> D: 5/1759 (0,28) P: 4/1739 (0,23) RR: 1,22*  <b>TEP fatal:</b> D: 0/1829 P: 2/1807 (0,11) RR: 0,00*	D: 43/1829 (2,35) P: 42/1807 (2,32) RR: 1,1 (0,66-1,54)  Día 1-90 D: 107/1747 (6,12) P: 103/1715 (6,01) RR:1,02(0,78-1,33)	N=3636 <b>Hemorragia mayor</b> (intraocular, espinal, epidural, intracraneal, retroperitoneal, ↓ Hb ≥2 g/dl, transfusión ≥ 2 U sangre), produce muerte) día 1-14 y 1-21: D: 8/1829 (0,43), 9 (0,49) P: 0/1807 (0,00), 3 (0,16)



	sintomático, TVP proximal asintomática detectada por ultrasonografía por compresión el día 21 y muerte repentina hasta día 21. Seguimiento: día 21 y 90.		<b>Proximal asintomática</b> D: 27/1507 (1,79) P: 53/1453 (3,65) RR: 0,48 (0,31-0,77)			<b>Hemorragia menor</b> día 1-14 y 1-21: D: 8/1829 (0,43), 19 (1,03), P: 0/1807 (0,00), 10 (0,55)  <b>Trombocitopenia</b> día 1-14 y 1-21: D: 10/1829 (0,54), 10 (0,54) P: 6/1807 (0,33), 8 (0,44)
ARTEMIS <sup>18</sup> Randomizado, controlado, doble ciego, multicéntrico	N=849 Fondaparinux 2,5 mg/24 h sc (n=425) Placebo (n=414) <u>Variable principal:</u> ETEVE diagnosticada por venografía bilateral junto con tromboembolismo venoso sintomático hasta el <b>día 15</b> . (día 6 y 15 venografía). Seguimiento 1 mes. Sangrado mayor hasta 2 días de finalizar el tto Variable secundaria: sangrado menor y muerte Duración tto: 6-14 días.	N= 644 evaluables (75,9%) <b>ETEVE:</b> F:18/321 (5,6) P: 34/323 (10,5) RRA: 4,9% RRR: 46,7% (IC95: 7,7%-69,3%)	<b>Distal asintomática</b> F: 13/321 (4,04) P: 22/323 (6,81)  <b>Proximal asintomática</b> F: 5/321 (1,55) P: 7/323 (2,16)  <b>Sintomática:</b> F: 0/321 P 0/323	<b>TEP sintomático:</b> F: 0/321 P: 0/323 EP fatal: F: 0/321 P: 5/323 (1,54)  Día 32 <b>TEP sintomático:</b> F: 1/429 (0,23) P: 4/420 (0,95)  <b>TEP fatal:</b> F: 3/429 (0,69) P: 7/420 (1,66)	Día 32: F : 14/425 (3,3) P :25/414 (6)	N= 839 evaluables <b>Hemorragia mayor</b> (requiera intervención quirúrgica, con localización crítica, ↓ Hb ≥2 g/dl, transfusión ≥ 2 U sangre, fatal): F : 1/425 (0,2) P : 1/414 (0,2)  <b>Hemorragia menor :</b> F : 11/425 (2,6) P : 4/414 (1,0)

N: tamaño de muestra, n: número de eventos, RRA: reducción de riesgo absoluto, RRR reducción de riesgo relativo, RR: reducción de riesgo, ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP: trombosis venosa profunda, P: placebo, D: dalteparina, F: fondaparinux, Hb: hemoglobina, U: Unidades (bolsas) de sangre.

\* IC 95% no calculado porque el número de pacientes en los que se produce un evento es inferior a 5.

b. Indicaciones:

Entre otros, los ensayos clínicos que acabo de describir han demostrado la eficacia de las HBPM, hecho que ha llevado a que las agencias reguladoras (EMEA, FDA: *Food and Drug Administration*) hayan aprobado unas indicaciones y posologías específicas para cada una de las HBPM, no siendo intercambiables entre sí. A continuación se detallan las indicaciones de las HBPM según las Fichas Técnicas aprobadas por la EMEA o la AGEMED <sup>157-161</sup> (tabla 2.9.).

Tabla 2.9. Indicaciones específicas de las diferentes HBPM según Ficha Técnica.

Indicación	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Tinzaparina
Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general	SI	SI	SI	SI	SI
<b>Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado</b>	SI	SI	SI	SI	SI
Prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar	NO	SI	NO	NO	NO
Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios	SI	NO	NO	NO	NO
Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis	SI	SI	SI	SI	SI
Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar)	SI	SI	SI	SI	SI
Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q junto con aspirina	NO	SI	SI	SI	NO

c. Posología:

La posología de las HBPM es diferente para cada una de ellas por no ser intercambiables, según ya se ha comentado. La posología recomendada para la profilaxis de la trombosis venosa en pacientes médicos inmovilizados con riesgo de presentar ETEV se especifica en la siguiente tabla:

Tabla 2.10. Posología estándar de las HBPM para la profilaxis de ETEV.

<b>Posología de las HBPM para tromboprofilaxis</b>	
Bemiparina:	3.500 UI SC una vez al día.
Dalteparina:	5.000 UI SC una vez al día.
Enoxaparina:	40 mg (4000 UI) SC una vez al día.
Nadroparina:	51-71 kg: 3.800 UI una vez al día ≥ 70 kg: 5.700 UI una vez al día.
Tinzaparina:	4.500 UI SC una vez al día.

En la ficha técnica de la enoxaparina figura la dosis de 20 mg SC una vez al día para pacientes de riesgo moderado, sin embargo esta dosis, como demostró Samama y col.<sup>16</sup>, no es eficaz para la población de pacientes médicos considerados con riesgo de ETEV. Por tanto, la extrapolación de este estudio a la práctica clínica ha sido el no utilizar la dosis de 20 mg en pacientes médicos, ya que no están definidos los factores que implican un riesgo moderado de ETEV, por esto solo se prescribe en pacientes con características especiales que especificaré a continuación. En el resto de HBPM ocurre lo mismo, las dosis bajas recomendadas para pacientes con riesgo moderado no se utilizan habitualmente.

Posología en situaciones especiales:• Insuficiencia renal:

Las HBPM se eliminan por aclaramiento renal principalmente, por lo que al disminuir éste pueden acumularse, y por tanto pueda existir mayor probabilidad de sangrado. Hay gran variabilidad en las recomendaciones en cuanto a la posología en insuficiencia renal de las diferentes HBPM, desde no estar recomendadas como es la nadroparina en IR grave, a precisar reducción de dosis tanto en profilaxis como en tratamiento en la enoxaparina y otras donde solo se recomienda precaución. En cuanto a la dosis de enoxaparina es diferente la

recomendada por la EMEA a la de la FDA, lo cual pone de manifiesto la complejidad de estandarizar las dosis en poblaciones especiales ya que es menor el número de pacientes evaluados y habitualmente con pluripatología.

De manera general, la recomendación es: “en IR según la situación del paciente valorar: evitar el uso de anticoagulantes que se acumulen con IR, usar dosis bajas, monitorizar los niveles del medicamento o el efecto anticoagulante (Grado 1B).<sup>50</sup>

En la tabla 2.11. se detallan las recomendaciones posológicas.

Tabla 2.11. Recomendaciones posológicas de profilaxis y tratamiento de ETEV de las HBPM en insuficiencia renal (IR)

HBPM	PROFILAXIS		TRATAMIENTO	
	Posología estándar	Posología IR grave (Ccr < 30ml/min)	Posología estándar	Posología IR grave (Ccr < 30ml/min)
Bemiparina		Precaución		Precaución
Dalteparina	5000 UI/24 h <sup>162</sup>			
Enoxaparina	40 mg/24 h	30-20 mg/24 h*	1 mg/12 h	1 mg/24 h
	20 mg/24 h	20 mg/24 h	1,5 mg/24 h	1 mg/24 h
Nadroparina		↓ 25-33% dosis		Contraindicada
Tinzaparina		Precaución		Precaución

\*Posología recomendada por la FDA (*Food and Drug Administration*): 30 mg/24 h, por la EMEA (Agencia Europea del Medicamento): 20 mg/24 h.

- Insuficiencia hepática:

No precisan ajuste de dosis.

- Bajo peso:

En estos pacientes se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina a las dosis de profilaxis, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes (mujeres <45 Kg, hombres <57 Kg). En la utilización de nadroparina en pacientes con peso <50 kg se recomienda para dosis altas la dosis estándar de 3.800 UI.

- **Obesos:**

No se han establecido recomendaciones de dosificaciones específicas para la tromboprolifaxis con HBPM en pacientes obesos. En un subgrupo de pacientes con esta característica (índice de masa corporal >30 en hombres y >28,6 en mujeres) del estudio PREVENT se ha demostrado que la dosis estándar utilizada es efectiva y segura<sup>163</sup>.

#### **IV. SEGURIDAD**

##### **a. Reacciones adversas:**

Para conocer el perfil de seguridad de un medicamento en cuanto a sus reacciones adversas, además de las descritas en los ensayos clínicos que suelen ser las de aparición más frecuente, es necesario hacer un seguimiento para conocer aquellos efectos secundarios raros u ocasionales, estos se recogen a través de casos en la literatura científica o a través del sistema de farmacovigilancia. Por tanto, el perfil de seguridad será mejor conocido a medida que el medicamento sea empleado en un mayor número de pacientes.

Las reacciones adversas ocurridas en los ensayos clínicos fase III y fase IV realizados, así como las descritas por otras fuentes como en la literatura científica o a través de los sistemas de farmacovigilancia, se resumen en las fichas técnicas de los medicamentos. En la tabla 2.11. se resumen las reacciones adversas descritas para las diferentes HBPM según la información recogida en las Fichas Técnicas.<sup>157-161</sup>

Entre las reacciones adversas de las HBPM más frecuentes y con más dificultad en el manejo de la práctica clínica diaria son las hemorragias y las trombocitopenias. Por este motivo las he definido como variable de seguridad en mi estudio.

En cuanto a las hemorragias es importante diferenciarlas en menores y mayores atendiendo al riesgo vital que supone cada una. El sangrado mayor es la complicación que puede presentar mayor gravedad de las heparinas aunque parece que a dosis profilácticas no aumenta el riesgo de sangrado frente a los pacientes que no reciben el tratamiento, según los resultados del metanálisis de Dentali y col.<sup>112</sup>.

La trombocitopenia inducida por la heparina se clasifica en tipo 1, que no es mediada por anticuerpos (trombocitopenia moderada transitoria) y tipo 2, mediada por anticuerpos (trombocitopenia grave).

La trombocitopenia tipo 1 suele ocurrir entre los 2 y 4 primeros días de iniciar el tratamiento y rara vez el recuento de plaquetas es inferior a  $100.000/\text{mm}^3$ . Normalmente los valores de plaquetas vuelven a la normalidad sin interrumpir el tratamiento. Por esto, no suele haber manifestaciones clínicas.

La trombocitopenia tipo 2 o mediada por anticuerpos aparece habitualmente entre el día 5 y el 21 después del comienzo del tratamiento y el recuento de plaquetas suele ser menor a  $100.000/\text{mm}^3$  y superior a  $20.000/\text{mm}^3$ . Los niveles de plaquetas suelen recuperarse entre los días 4 y 14 después de suspender la heparina. La morbilidad asociada a ésta puede ser grave. Las complicaciones pueden ser tanto hemorragias (disminuye el número de plaquetas eficaces) como trombóticas (formación de complejos antígeno-anticuerpo "PF4-heparina" de gran volumen). No obstante, rara vez la trombocitopenia es causa de sangrado. El riesgo de trombosis en estos pacientes es 30 veces mayor que en la población general y se mantiene durante días, incluso semanas, después de suspender el tratamiento. Pueden producirse complicaciones trombóticas hasta en un 50% de los pacientes que la desarrollan. La incidencia estimada en pacientes sin riesgo de trombocitopenia es hasta un 0,1% y en los de riesgo intermedio es hasta un 0,9%. Parece que esta incidencia es mayor cuando el paciente ha recibido HNF en los 100 días anteriores a las HBPM y en los pacientes quirúrgicos. Por tanto, por el alto riesgo de complicaciones trombóticas que presenta, cuando se diagnostica, es imprescindible suspender la heparina e instaurar otro tratamiento anticoagulante como la lepirudina.<sup>156,164</sup>

Tabla 2.11. Incidencia de las reacciones adversas de las HBPM.

Reacción adversa	Frecuentemente (1-10%)	Raramente (0,01 – 0,1 %)	Muy raramente (< 0,01%)
Hemorragias	E, T, N	B	
Hemorragias mayores			D, E, T, B
Hemorragias neuroaxiales		E	B, T
Trombocitopenia moderada transitoria	E	D, T	B
Trombocitopenia grave			B, D, E, N, T
Lugar de la administración: equimosis, irritación local moderada, dolor , hematoma.	E, B, N, T	D	
Lugar de la administración: nódulos duros		E, N	
Lugar de la administración: necrosis cutánea			D, E, B, N, T
Eosinofilia tras suspensión del tratamiento			N
Aumento de Potasio		T	
Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (AST, ALT) y gamma-GT.		D, T, B, N	
Cefalea			E
Alopecia		D	E, T
Osteoporosis			D, E, B
Reacciones anafilácticas			B, D, T, N
Priapismo			N

B: Bemiparina, D: Dalteparina, E: Enoxaparina, N: Nadroparina, T: Tinzaparina

b. Precauciones:

En pacientes con un catéter para anestesia espinal/epidural la administración de heparina con fines profilácticos puede producir la aparición de hematomas epidurales o espinales produciendo parálisis prolongada o permanente. Con el objetivo de reducir este riesgo potencial de sangrado se recomienda que la colocación y retirada del catéter se realice cuando el efecto anticoagulante de la HBPM sea bajo, al menos ha de transcurrir entre 10-12 horas y

si el paciente estuviera con dosis altas de tratamiento han de pasar 24 horas. Una vez insertado o retirado el catéter deberán transcurrir al menos 2-4 horas hasta la administración de una nueva dosis, según la semivida de la HBPM, y siempre que la intervención quirúrgica haya finalizado.

En pacientes a los que se les realiza una revascularización coronaria percutánea con el objetivo de minimizar el riesgo la aparición de hemorragia después de la instrumentación vascular, la guía de acceso vascular debe mantenerse en su lugar durante 6 a 8 horas tras la dosis de HBPM (enoxaparina). Ha de transcurrir al menos de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía para administrar una nueva dosis de enoxaparina.

Las HBPM pueden suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica y aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia y es reversible. Por esto se recomienda monitorizar el potasio en pacientes de riesgo.

La administración intramuscular de otros fármacos debe evitarse siempre que sea posible por el mayor riesgo de sangrado.

Se recomienda tener especial precaución en pacientes con insuficiencia renal. Han de monitorizarse los niveles de actividad anti-Xa en insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, historia de úlcera péptica u otras lesiones susceptibles de sangrar, retinopatía o hemorragia vítrea y en pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar.

#### Monitorización del recuento de plaquetas:

- En pacientes sin historia de trombocitopenia:

Según la ficha técnica de la HBPM se recomienda realizar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y luego dos veces por semanas durante 21 días durante el tratamiento, para >21 días una vez a la semana, hasta el final del tratamiento. Cuando ocurre un descenso de un 30 a 50% del valor inicial del recuento de plaquetas debe ser un motivo de alerta. No obstante, en pacientes que no presentan riesgo de trombocitopenia no se recomienda realizar monitorizaciones rutinarias.



- En pacientes con historia de trombocitopenia con HNF o HBPM

Se podrá usar una HBPM diferente siempre y cuando se realice el test de agregación plaquetaria en presencia de la heparina y sea negativo. Dado que en pacientes con un resultado negativo se han observado reacciones cruzadas, se deben realizar recuentos diarios de plaquetas.

c. Contraindicaciones:

Las HBPM están contraindicadas en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a la HBPM, heparina o sustancias de origen porcino.
- Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
- Presencia o historia de trombocitopenia (tipo 2) asociada a heparina o trombosis secundaria a la enoxaparina.
- Endocarditis séptica.
- Lesiones orgánicas que puedan determinar hemorragia, como la úlcera péptica activa y el ictus hemorrágico no debido a embolismo sistémico, aneurismas o neoplasias cerebrales.
- Trastornos hemorrágicos importantes ligados a alteraciones de la hemostasia, salvo la coagulación intravascular diseminada no relacionada con la heparina.
- En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.
- Trastorno grave de la función hepática o pancreática.
- Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses.

Ante estas situaciones es fundamental utilizar un tratamiento alternativo de tromboprofilaxis en los pacientes con indicación de la misma.

De todas las HBPM descritas, la enoxaparina es la única que seleccionó la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, en base a criterios de eficacia, seguridad y coste. Lo hizo tanto para la tromboprofilaxis de ETEV en pacientes del área médica como para su tratamiento. Fue la única HBPM que se administró a los pacientes. Por este hecho, el trabajo se centra en la enoxaparina.

### **3.-OBJETIVOS**

### 3.- OBJETIVOS

La ETEV es una complicación grave y común entre pacientes hospitalizados que se puede prevenir. Con frecuencia en la ETEV están ausentes las manifestaciones clínicas o son inespecíficas, por ello es fundamental realizar prevención primaria en los pacientes con riesgo de desarrollarla. Esta profilaxis está perfectamente establecida en los pacientes quirúrgicos mientras que en los de patología médica el conocimiento es menor, puesto que los estudios realizados son escasos y han excluido a un número importante cuyas patologías son habituales durante la hospitalización. Por tanto, es importante conocer en la práctica clínica habitual cómo se realiza la tromboprofilaxis en pacientes del área médica y los resultados de efectividad y seguridad que presenta.

En base a estas consideraciones los objetivos que hemos planteado en este trabajo de investigación son los siguientes:

1. Conocer y comparar la incidencia de enfermedad tromboembólica sintomática y mortalidad global en pacientes médicos ingresados que reciben tratamiento con enoxaparina para profilaxis de ETEV y los que no lo reciben.
2. Comparar la incidencia de enfermedad tromboembólica sintomática y mortalidad global de dosis profilácticas de 20 mg, 40 mg y >40 mg de enoxaparina en pacientes médicos ingresados.
3. Evaluar la asociación entre el retraso en la administración de enoxaparina y el desarrollo de ETEV.
4. Conocer y comparar la incidencia de complicaciones hemorrágicas y trombopenia en pacientes médicos que reciben enoxaparina para profilaxis de ETEV y los que no la reciben.
5. Comparar la incidencia de complicaciones hemorrágicas y trombopenia en paciente que reciben diferentes dosis de enoxaparina.
6. Estudio económico de la utilización de la enoxaparina para profilaxis de ETEV.

## **4.-PACIENTES MATERIAL Y MÉTODO**

## **4.- PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1.- ENTORNO**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA), dependiente del INSALUD en el periodo del estudio y actualmente del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS). Tiene a su cargo la Atención Especializada del Área de Salud 3 de Madrid con una cobertura de 347.421 habitantes censados en el 2005, último año del estudio.

El HUPA es un hospital general con las siguientes especialidades:

Médicas: digestivo, cardiología, endocrinología y nutrición, hematología, medicina interna, nefrología, neumología, neurología, oncología médica, psiquiatría, reumatología y alergia.

Quirúrgicas: Anestesiología y reanimación, cirugía general y de aparato digestivo, cirugía maxilofacial, dermatología medico quirúrgica, obstetricia y ginecología, oftalmología, otorrinolaringología, traumatología y cirugía ortopédica y urología.

El hospital tiene acreditación docente pregrado y postgrado, con formación de Médicos Internos Residentes médicos y quirúrgicos y Farmacéuticos Internos Residentes. Las características del hospital en el último año en el que se realiza el estudio se definen en la tabla 4.1.

Tabla 4.1. datos de estructura y actividad del HUPA en el año 2005<sup>165</sup>.

ESTRUCTURA	TOTAL
Camas en funcionamiento	490
Médicas	252
Quirúrgicas	186
UCI	14
Pediatria y neonatos	38
Quirófanos en funcionamiento	14
Consultas hospitalarias + CEP	102
Puestos hospital de día	66
HOSPITALIZACIÓN	
Ingresos	22.868
Médicos	8.878
Quirúrgicos	11.279
UCI	780
Pediatria y neonatos	2.768
Altas	22.878
Urgencias	157.359
Éxitus pacientes hospitalizados	1.043
Intervenciones quirúrgicas con hospitalización	7.824
ACTIVIDAD AMBULATORIA	
Intervención quirúrgica ambulatoria	10.537
Tratamientos de hospital de día	17.176
INDICADORES	
Estancia media global	6,92
Peso medio	1,456
IC/grupo	0,99
IEMA/grupo	0,97

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, CEP: Centro de Especialidades, IC: Índice de Complejidad, IEMA: Índice de Estancia Media Ajustado.

## **4.2.- DISEÑO**

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo de corte longitudinal que incluye pacientes desde el 1 de abril de 1999 al 31 de diciembre de 2005 (6 años y 9 meses).

Las pruebas diagnósticas, los diagnósticos y los tratamientos, incluyendo la profilaxis con enoxaparina, fueron competencia y decisión de médico responsable de cada enfermo según la práctica clínica habitual.

### **4.3.- PACIENTES**

#### **4.3.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

En el estudio se incluyeron la totalidad de pacientes ingresados en todos los servicios del Área Médica con excepción de Hematología, durante el periodo de 1 de abril de 1999 a 31 de diciembre de 2005. La edad de los pacientes fue  $\geq 15$  años.

#### **4.3.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- a. Pacientes ingresados de manera programada.
- b. Pacientes médicos cuyo motivo de ingreso es diagnosticado como ETEV.
- c. Pacientes con enoxaparina con posología terapéutica, no profiláctica.
- d. Para la evaluación de la seguridad del total de pacientes incluidos en el estudio se excluyeron los pacientes diagnosticados al ingreso de trombocitopenia o de cualquier evento hemorrágico.
- e. Falta de datos de un paciente.



**DEFINICIONES:****ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA:**

Se consideró ETEV cuando aparecía en el CMBD este diagnóstico codificado con la clasificación CIE-9-MC del informe de alta del paciente y además constaba en el informe de alta o historia clínica las pruebas diagnósticas por imagen que lo confirmara.

La ETEV incluye Trombosis Venosa Profunda, Tromboembolismo Pulmonar y Otras Trombosis Venosas como cava, renal, otras y no especificadas.

**DOSIS PROFILÁCTICAS DE ENOXAPARINA:**

Consideramos dosis profiláctica de enoxaparina la dosis de 20 mg, 40 mg y >40 mg subcutánea una vez al día prescrita a pacientes con moderado o alto riesgo de ETEV, según la evidencia científica disponible<sup>13</sup>, para prevenir la aparición de dicha enfermedad.

**TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE ETEV:**

Cuando recibieron al menos una dosis profiláctica de HBPM en los primeros cuatro días del ingreso.

**COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS:**

Se consideró complicación hemorrágica cuando aparece el diagnóstico en el CMBD según la clasificación del CIE-9-MC y obtenido a través del informe de alta del paciente. Incluyen hemorragias del SNC, digestivas, respiratorias, nefro-urológicas, ginecológicas, endocrinas, oftalmológicas, otorrinológicas, hematomas cutáneos y otras hemorragias.

**TROMBOCITOPENIA:**

Definida cuando aparece en la codificación CIE-9-MC del CMBD obtenida del informe de alta del paciente.

**INDICE DE CHARLSON:**

Índice de Charlson es un indicador de comorbilidad, especialmente diseñado para pacientes médicos, que clasifica las condiciones de comorbilidad del paciente que podrían alterar el riesgo de mortalidad, usado en estudios longitudinales. Por ello se utiliza como variable de ajuste en los modelos multivariantes como indicador de comorbilidad.<sup>166</sup>

### 4.3.3.- DEFINICIÓN DE GRUPOS DE PACIENTES

Los grupos de pacientes en los que se determinaron las variables del estudio son los siguientes:

- I:** Pacientes ingresados en servicios médicos que no recibieron tratamiento para profilaxis de ETEV con enoxaparina.
  
- II:** Pacientes ingresados en servicios médicos que recibieron tratamiento para profilaxis de ETEV con enoxaparina.
  - II.a.** Subgrupo de pacientes tratados con dosis de 20 mg al día de enoxaparina para profilaxis de enoxaparina.
  
  - II.b.** Subgrupo de pacientes tratados con dosis de 40 mg al día de enoxaparina para profilaxis de enoxaparina.
  
  - II.c.** Subgrupo de pacientes ingresados con dosis mayores a 40 mg al día de enoxaparina para profilaxis de ETEV.

#### 4.4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

En el estudio se definieron tanto variables que evalúan la efectividad del tratamiento trombotoproláctico como variables relacionadas con la seguridad del mismo.

Como **variables de control** se incluyeron: edad, sexo e índice de comorbilidad de Charlson.

##### 4.4.1.- VARIABLES DE EFECTIVIDAD

- 1) **Aparición de ETEV durante el ingreso: TEP, TVP y OTV** (Cava, renal, otras y no especificadas).
- 2) **Éxito durante el ingreso.**
- 3) **Estancia hospitalaria**

##### 4.4.2.- VARIABLES DE SEGURIDAD

- 1) **Complicaciones hemorrágicas durante el ingreso:** hemorragias del SNC, digestivas, respiratorias, nefro-urológicas, ginecológicas, endocrinas, oftalmológicas, ORL, hematomas cutáneos y otras hemorragias.
- 2) **Trombocitopenia durante el ingreso.**

Los códigos utilizados de la Clasificación Internacional de Enfermedades: **CIE-9-MC<sup>167</sup>** para identificar los eventos de ETEV y de complicaciones hemorrágicas y de trombopenias, se definen a continuación.

<b>Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC):</b> <b>ETEV</b>
---

**TEP**

- 415 Enfermedad cardiaca pulmonar aguda
  - 415.0 Cor pulmonale agudo
  - 415.1 Embolismo pulmonar e infarto pulmonar

**TVP**

- 451 Flebitis y tromboflebitis
  - 451.0 De vasos superficiales de las extremidades inferiores
  - 451.1 De venas profundas de los miembros inferiores
    - 451.11 Vena femoral (profunda) (superficial)
    - 451.19 Otras:
  - 451.2 De las extremidades inferiores no especificadas
  - 451.8 De otros sitios
    - 451.81 Vena ilíaca
    - 451.82 Venas superficiales de miembros superiores:
    - 451.83 De venas profundas de miembros superiores:

451.84 Venas no especificadas de miembros superiores

451.89 Otras:

- 451.9 De sitio no especificado

**OTV**

- 453 Otras embolias y trombosis venosas
  - 453.2 De vena cava
  - 453.3 De vena renal
  - 453.40 Embolia y trombosis venosa de vasos profundos no especificados de extremidad inferior
  - 453.41 Embolia y trombosis venosa de vasos profundos de parte proximal de extremidad inferior
  - 453.42 Embolia y trombosis venosa de vasos profundos de parte distal de extremidad inferior
  - 453.8 De otras venas especificadas.
  - 453.9 De sitio no especificado:

## Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC): COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

### Hemorragias SNC

- 430 Hemorragia subaracnoidea.
- 431 Hemorragia intracerebral
- 432 Otra hemorragia intracraneal y hemorragia intracraneal no especificada
  - 432.0 Hemorragia extradural no traumática:
  - 432.1 Hemorragia subdural
  - 432.9 Hemorragia intracraneal no especificada:

### Hemorragias digestivas

- 456.0 Varices esofágicas con hemorragia
- 456.20 Varices esofágicas en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos con hemorragia
- 530.82 Hemorragia esofágica
  - 531.0 Úlcera gástrica aguda con hemorragia
  - 531.2 Úlcera gástrica aguda con hemorragia y perforación
  - 531.4 Úlcera gástrica crónica o no especificada con hemorragia
  - 532.0 Úlcera duodenal aguda con hemorragia
  - 532.2 Úlcera duodenal aguda con hemorragia y perforación
  - 532.4 Úlcera duodenal crónica o no especificada con hemorragia
  - 533.0 Úlcera péptica aguda con hemorragia
  - 533.2 Aguda con hemorragia y perforación
  - 533.4 Crónica o no especificada con hemorragia
  - 534.0 Úlcera gastroyeyunal aguda con hemorragia
  - 534.2 Úlcera gastroyeyunal aguda con hemorragia y perforación
  - 535.01 Gastritis aguda con hemorragia
  - 535.61 Duodenitis con hemorragia
  - 535.51 Gastritis y gastroduodenitis no especificada con hemorragia.
  - 562.02 Diverticulosis del intestino delgado con hemorragia
  - 562.03 Diverticulitis del intestino delgado con hemorragia
  - 562.12 Diverticulosis de colon con hemorragia
  - 562.13 Diverticulitis de colon con hemorragia
  - 568.81 Hemoperitoneo (no traumático)
  - 569.3 Hemorragia rectal y anal
  - 569.85 Angiodisplasia de intestino con hemorragia
- 578 Hemorragia gastrointestinal
  - 578.0 Hematemesis
  - 578.1 Sangre en heces
  - 578.9 Hemorragia del tracto gastrointestinal no especificada
  - 455.2 Hemorroides internas con otra complicación
  - 455.5 Hemorroides externas con otra complicación

### Hemorragias respiratorias

- 784.7 Epistaxis
- 786.3 Hemoptisis
- 511.8 Otras formas especificadas de derrame, salvo las tuberculosas

#### Hemorragias nefro-urológicas

- 593.81 Trastornos vasculares del riñón
- 596.7 Hemorragia dentro de la pared de la vejiga
- 599.7 Hematuria
- 607.82 Trastornos vasculares del pene
- 608.83 Trastornos vasculares

#### Hemorragias ginecológicas

- 611.8 Otros trastornos mamarios especificados
- 620.8 Otros trastornos no inflamatorios de ovarios, trompas de Falopio y ligamentos anchos
- 621.4 Hematómetra
- 623.6 Hematoma vaginal
- 623.8 Otros trastornos no inflamatorios de vagina especificados
- 624.5 Hematoma de vulva
- 626.2 Menstruación excesiva o frecuente

#### Hemorragias endocrinas

- 246.3 Hemorragia e infarto de la glándula tiroides
- 252.8 Otros trastornos especificados de la glándula paratifoidea Hemorragia de la glándula paratiroidea
- 255.4 Insuficiencia corticoadrenal Hemorragia.

#### Hemorragias oftalmológicas

- 362.81 Hemorragia retiniana
- 363.6 Hemorragia y rotura coroides
  - 363.61 Hemorragia coroidea no especificada
  - 363.62 Hemorragia coroidea expulsiva
  - 363.63 Rotura coroidea
- 372.72 Hemorragia conjuntival
- 376.32 Hemorragia orbital
- 379.23 Hemorragia del vítreo

#### Hemorragias ORL

- 380.31 Hematoma de pabellón (oreja)
- 381.03 Otitis media hemorrágica aguda

#### Hematomas cutáneos

- 920 Contusión de cara, cuero cabelludo y cuello, salvo ojo(s)
- 921 Contusión de ojo y anexos

- 921.0 Ojo morado, no especificado de otra manera
- 921.1 Contusión de párpados y zona periocular
- 921.2 Contusión de tejidos orbitales
- 921.3 Contusión de globo ocular
- 921.9 Contusión ocular no especificada
  
- 922 Contusión de tronco
  - 922.0 Mama
  - 922.1 Pared torácica
  - 922.2 Pared abdominal
  - 922.3 Espalda
  
- 923 Contusión de miembro superior
  - 923.0 Hombro y brazo superior
  - 923.1 Codo y antebrazo
  - 923.2 Muñeca y mano(s), salvo dedo(s) exclusivamente
  - 923.3 Dedo de la mano
  - 923.8 Múltiples sitios de miembro superior
  - 923.9 Parte no especificada del miembro superior
  
- 924 Contusión de miembro inferior y de otros sitios y sitios no especificados
  - 924.0 Cadera y muslo
  - 924.1 Rodilla y pierna inferior
  - 924.2 Tobillo y pie, salvo dedo(s) del pie
  - 924.3 Dedo del pie
  - 924.4 Múltiples sitios de miembro inferior
  - 924.5 Parte no especificada de miembro inferior
  - 924.8 Múltiples sitios, no clasificados bajo otros conceptos
  - 924.9 Sitio no especificado

#### Otras hemorragias

- 423.0 Hemopericardio
- 865.01 Hematoma sin ruptura de cápsula del bazo
- 459.0 Hemorragia no especificada
- 719.1 Hemartrosis
- 286.5 Trastornos hemorrágicos por anticoagulantes circulantes intrínsecos

**Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC):  
TROMBOPENIA**

**Trombopenia**

- **287.4 Trombocitopenia secundaria.**



## 4.5.- MATERIAL

La información para realizar este trabajo se extrajo principalmente a partir de las aplicaciones informáticas del HUPA, por lo que en los próximos apartados describiré brevemente la infraestructura informática del mismo.

### 4.5.1.- DESCRIPCIÓN DE LAS BASES DE DATOS DEL HUPA

El Área de Sistemas de Información es la encargada de garantizar el correcto funcionamiento de la infraestructura informática, y facilitar la información precisa para la práctica asistencial y administrativa, participando de forma activa en el desarrollo de información elaborada que facilite la toma de decisiones en la Gestión de los centros y/o departamentos. Su dependencia funcional es la Dirección de Gestión del Centro, constituyéndose en una Unidad de Apoyo de la Organización.

Dentro de este Área, el Servicio de Informática es el responsable de la gestión de las bases de datos, garantizando en todo momento la integridad y coherencia de la información suministrada.

El Hospital Universitario Príncipe de Asturias funciona con una red de comunicaciones intrahospitalaria integral que componen su Sistema de Información Hospitalaria (HIS). Este Sistema de Información está formado por un núcleo principal cuyo proveedor es Hewlett Packard (HP-HIS<sup>®</sup>) más la suma de diferentes aplicaciones departamentales, con una integración muy alta en el Sistema Central.

EL HP-HIS<sup>®</sup> cubre las áreas de:

- Gestión Asistencial
- Gestión Económica
- Gestión Administrativa

El área Asistencial comprende: Gestión de Admisión, Lista de Espera, Consultas Externas, Urgencias, Documentación Clínica y Archivo de Historias Clínicas, Quirófanos y Radiología.

Entre las aplicaciones departamentales de clínica podemos contar con DOMINION tanto para Farmacia como para Dietética, SERVOLAB<sup>®</sup> para todos los laboratorios, PATWIN<sup>®</sup> para

Anatomía Patológica, NEFROFIN<sup>®</sup> para Nefrología, etc. Además el Hospital está dotado de un RIS-PACKS de la empresa AGFA en el que se almacenan todas las imágenes tanto radiológicas como de otros servicios como es el caso de Digestivo, y son vinculadas al episodio del paciente.

Por último resaltar que este Hospital cuenta con una Intranet propia la cual tiene un visor clínico capaz de integrar todos los datos de todos los episodios de un mismo paciente y mostrarlo al clínico siempre que esté autorizado.

A continuación describiré las aplicaciones informáticas y bases de datos utilizadas para la realización de este estudio.

#### **4.5.1.1.- El Conjunto Mínimo Básico de Datos**

En 1981 la Comunidad Económica Europea, definió, con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud y el Comité Hospitalario de las Comunidades Europeas, el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) al alta hospitalaria como un núcleo de información mínimo y común sobre los episodios de hospitalización. Posteriormente el Consejo de Europa lo incluyó como parte integrante del sistema de información hospitalario. En España, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 1987 la implantación del CMBD formado por 14 ítems de acuerdo con la recomendación de la comisión europea.

En el año 1999, La Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid, aprobó el Decreto 89<sup>168</sup> norma que regula el CMBD al alta hospitalaria y cirugía ambulatoria de la Comunidad de Madrid tanto para hospitales públicos como privados.

Con la conclusión del proceso de transferencias sanitarias comenzó el de unificación de la estructura de las bases de datos derivadas de ambas normativas.

Desde la Dirección General de Sistemas de Información Sanitaria del Servicio Madrileño de Salud, se remiten instrucciones periódicas para la remisión de esta información, respetando siempre el contenido mínimo establecido por el Decreto 89/1999 publicándose trimestralmente en este servicio de consulta online, los informes y las tablas correspondientes.

El **CMBD** incluye las siguientes variables para cada ingreso de paciente o lo que también se denomina episodio hospitalario:

1. Código del Centro.
2. Número de Historia Clínica.
3. Fecha de nacimiento.
4. Sexo.
5. Lugar de residencia habitual.
6. Financiación de la asistencia prestada.
7. Fecha de ingreso.
8. Circunstancias del ingreso.
9. Diagnóstico principal.
10. Otros diagnósticos hasta un total de 12.
11. Procedimientos quirúrgicos y obstétricos.
12. Otros procedimientos relevantes.
13. Fecha de intervención.
14. Fecha de alta.
15. Tipo de alta.
16. Identificación del centro de traslado, en su caso.
17. Servicio de alta.
18. Código M (Código de Morfología de Neoplasia).

El **diagnóstico principal y otros diagnósticos** se extraen del informe de alta del paciente realizado por el médico responsable del paciente y se codifican siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE.9.MC con el número de revisión y edición vigente para cada año.

La codificación de otros diagnósticos incluyen a los que coexisten con el diagnóstico principal en el momento del ingreso o se desarrollan a lo largo de la estancia hospitalaria y que influyen en la duración de la misma o en el tratamiento administrado.

#### **4.5.1.2.- HP-Doctor®**

La aplicación **HP-Doctor**® es un gestor de informes que integra todos los informes de alta de los pacientes ingresados elaborados por el médico responsable del paciente así como informes de consultas y de pruebas de radiodiagnóstico.

#### **4.5.1.3.- Servolab®**

La aplicación Servolab® es un sistema informático de gestión asistencial de los laboratorios del HUPA. Esquemáticamente se puede definir como una base de datos transaccional en sistema operativo UNIX o Windows que se puede explotar mediante comandos en lenguaje SQL. La arquitectura del sistema es cliente-servidor, el aplicativo del cliente esta desarrollado en C++.

Integra los resultados de todas las pruebas solicitadas a los laboratorios de bioquímica, hematología, microbiología y urgentes tanto del hospital como de atención primaria.

Los resultados, una vez validados por el laboratorio pueden consultarse vía Web o bien imprimirse en impresoras locales y remotas, previa identificación del usuario con el login y password personal. Para acceder a los resultados Servolab permite la búsqueda por número de petición, número de historia, datos demográficos. Estos resultados permanecen en el histórico al menos durante 5 años.

#### 4.5.1.4.- Descripción de las bases de datos del Servicio de Farmacia

El Servicio de Farmacia dispone del Sistema de Dispensación de Medicamentos en Dosis Unitarias (SDMDU) que consiste en la dispensación individualizada diaria por paciente de los medicamentos pautados por el médico en la prescripción médica. Para ello se dispone de una aplicación informática que contiene toda la información farmacoterapéutica de los pacientes ingresados.

Durante el periodo del estudio hubo dos aplicaciones informáticas: SINFOS<sup>®</sup> (Grifols) hasta el 23 de abril de 2002 y LAND-TOOLS<sup>®</sup> (Dominion) desde el 24 de abril de 2002 hasta que finalizó el estudio, por lo que ambas aplicaciones se emplearon en este trabajo de investigación.

En estas aplicaciones se transcriben la totalidad de las prescripciones médicas de los pacientes ingresados en las unidades de hospitalización de adultos y pediatría, excepto los que pertenecen a la UCI y Neonatos. De este modo se genera el Perfil Farmacoterapéutico del Paciente desde que ingresa en planta hasta que se le da el alta. Diariamente se actualizan este perfil en farmacia con la copia de la prescripción médica validada por el farmacéutico. Los ingresos de los pacientes en el programa se realizan automáticamente al estar conectados con la aplicación HP-HIS<sup>®</sup>.

La información básica registrada en las aplicaciones informáticas del SDMDU es la siguiente:

- Identificación del paciente: N° Historia, N° Episodio, nombre, apellidos, edad, sexo, fecha de nacimiento.
- Fecha de ingreso y fecha de alta.
- Servicio y unidad de enfermería al que pertenece el paciente.
- Las alergias a medicamentos que figuran en la prescripción médica en el apartado de alergias.
- Farmacoterapia:
  - Código Nacional del medicamento.

- Descripción del medicamento: nombre comercial, presentación y dosis.
  - Principio activo.
  - Dosis.
  - Frecuencia.
  - Duración del tratamiento: fecha de inicio y fecha de finalización.
- Dispensación: número de unidades dispensadas de medicamento por paciente durante el ingreso así como el número de unidades devueltas de planta por paciente.
- Gestión consumos:
- Datos de consumo en unidades y precio de la medicación de cada ingreso del paciente o episodio.
  - Datos de consumo en unidades y precio asociado por Grupo Relacionado Diagnóstico (GRD).
  - Datos de consumo en unidades y precio de la medicación consumida por servicio y unidad clínica

Todas las aplicaciones informáticas y bases de datos administrativas descritas anteriormente y utilizadas para el desarrollo de este trabajo de investigación cumplen la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>169</sup> y la Ley de Autonomía del Paciente<sup>170</sup>.

## 4.6.- MÉTODO

### 4.6.1.- OBTENCIÓN DE DATOS

La metodología empleada para la inclusión de los pacientes del estudio y la secuencia realizada para extraer los datos necesarios para obtener las variables de efectividad y seguridad, a partir de las diferentes aplicaciones informáticas, las describiré a continuación:

#### 1º Obtención de la población general de pacientes y diagnósticos:

La población de pacientes así como aquellos diagnósticos necesarios para el estudio se obtuvieron a través del CMBD del hospital, para ello se identificaron todos los enfermos ingresados en el área médica en el periodo del estudio a excepción de hematología. Simultáneamente se extrajo la información codificada para cada paciente en el CMBD descrita en el apartado 4.5.1.1. y dentro de la que se encuentra la edad, el sexo, los datos necesarios para el cálculo del índice de Charlson, el tipo de alta, los diagnósticos principales y los secundarios de cada episodio; a partir de los que se obtuvieron las variables de efectividad y de seguridad definidas anteriormente.

#### 2º Información farmacoterapéutica:

A través de las bases de datos del SDMDU del Servicio de Farmacia: SINFOS® y LAND-TOOLS® se obtiene la información farmacoterapéutica de todos los pacientes del estudio. Posteriormente se extrajo específicamente la información relacionada con la prescripción de HBPM según los criterios de inclusión del estudio.

La información farmacoterapéutica utilizada de la base de datos de los pacientes incluidos en el estudio fue la siguiente: haber o no haber recibido enoxaparina, presentación del medicamento, dosis, fecha de inicio y coste de medicamento.

#### 3º Integración de datos:

Posteriormente se combinó la información obtenida a través del CMBD y de la aplicación del SDMDU (SINFOS® y LAND-TOOLS®) integrando toda la información necesaria para el estudio. En la tabla 4.1. está detallada esta información. La herramienta informática empleada para combinar todos los campos fue el programa Microsoft Excel®.

#### 4º Identificación de pacientes con criterios de exclusión:

Los pacientes que cumplían los criterios de exclusión se identificaron de la siguiente manera:

- Los ingresos programados a través del CMBD.
- Los que recibieron tratamiento con dosis terapéuticas de enoxaparina con la aplicación del SDMDU.
- Los diagnosticados de ETEV en urgencias con la revisión del informe de alta informatizado, integrado en el gestor de informes HP Doctor<sup>®</sup> o en la historia clínica del paciente, en caso de mostrar información insuficiente el informe de alta.
- Falta de datos.

#### 5° Población de pacientes a evaluar:

Una vez que se excluyeron los pacientes con criterios de exclusión según el punto anterior, se obtuvo la población de pacientes a evaluar. Las poblaciones de pacientes para el análisis de efectividad y de seguridad fueron diferentes en cuanto a que la última tuvo criterios de exclusión adicionales.

#### 6° Confirmación de diagnósticos de ETEV:

La totalidad de los diagnósticos de ETEV se confirmaron al comprobar en el informe de alta que constaran pruebas diagnósticas por imagen que lo objetivara y en aquellos casos en los que no se pudo acceder a este informe o no se encontró la información suficiente se revisó la historia clínica del paciente.

#### 7° Confirmación de los diagnósticos de seguridad:

Los diagnósticos de interés para el análisis de seguridad del estudio también se verificaron con los informes de alta o en las historias clínicas en caso de no ser suficiente la información del alta. En el caso del diagnóstico de trombocitopenia se consultó en la aplicación de datos analíticos Servolab<sup>®</sup> el recuento de plaquetas y la fecha.

#### 8° Identificación de pacientes con criterios de exclusión para análisis de seguridad:

Los pacientes con criterios específicos de exclusión para las variables de seguridad se identificaron de la siguiente manera:

- Los pacientes diagnosticados de eventos hemorrágicos en urgencias con la revisión del informe de alta del HP Doctor<sup>®</sup> o en la historia clínica del paciente en caso de no encontrar los datos necesarios.
- Los pacientes diagnosticados de trombocitopenia en urgencias con la revisión del informe de alta del HP Doctor<sup>®</sup> o con la aplicación Servolab<sup>®</sup>.



9º Población de pacientes a evaluar la seguridad:

Obtención de las poblaciones de pacientes para el análisis de seguridad una vez que se excluyen los pacientes con criterios de exclusión identificados en el apartado anterior.

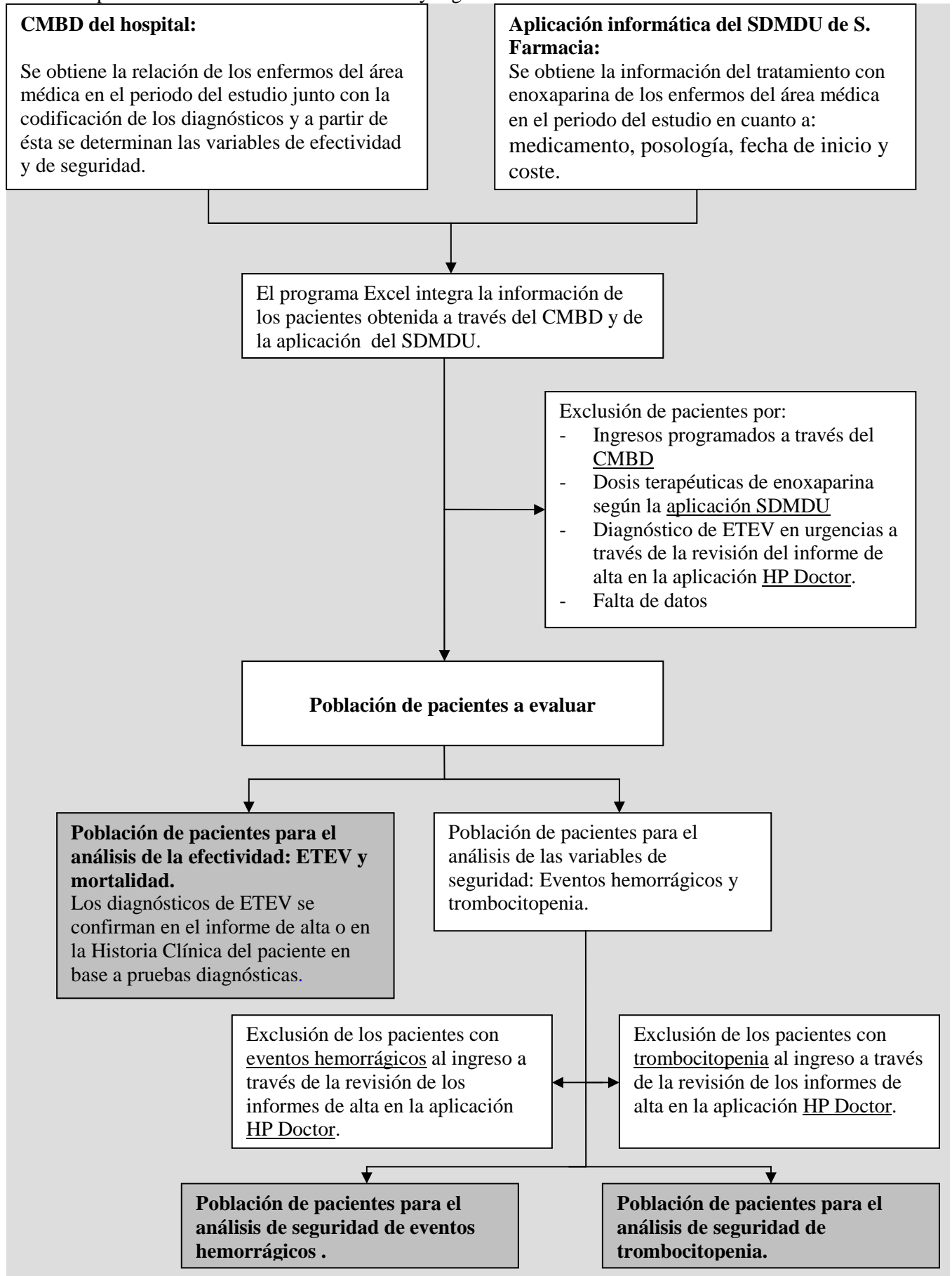
El resumen, todos los datos empleados en este estudio y la fuente a partir de la cual se han extraído se recogen en la tabla 4.2.

En la figura 4.1. queda representada gráficamente la metodología utilizada en este trabajo y descrita en los nueve puntos anteriores.

Tabla.4.2. Información empleada para la realización del estudio clasificada según la fuente de la que se obtuvo.

<b>Conjunto Mínimo Básico de Datos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Número de Historia Clínica.</li> <li>▪ Fecha de nacimiento.</li> <li>▪ Sexo.</li> <li>▪ Fecha de ingreso.</li> <li>▪ Tipo de ingreso: urgente o programado.</li> <li>▪ Diagnóstico principal.</li> <li>▪ Otros diagnósticos.</li> <li>▪ Fecha de alta.</li> <li>▪ Tipo de alta.</li> <li>▪ Servicio de alta.</li> </ul>
<b>Aplicaciones Informáticas Farmacia (SINFOS<sup>®</sup> y LAND-TOOLS<sup>®</sup>)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Número de Historia Clínica.</li> <li>▪ Número de episodio.</li> <li>▪ Servicio.</li> <li>▪ Medicamento.</li> <li>▪ Dosis.</li> <li>▪ Frecuencia.</li> <li>▪ Vía.</li> <li>▪ Día de inicio de tratamiento.</li> <li>▪ Precio.</li> </ul>
<b>HP Doctor<sup>®</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Informe de alta.</li> </ul>
<b>SERVOLAB<sup>®</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recuento de plaquetas.</li> </ul>
<b>HISTORIA CLÍNICA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Información no encontrada en las fuentes anteriores.</li> </ul>

Figura 4.1. Metodología empleada en el estudio para seleccionar los pacientes y obtener los datos necesarios para medir las variables de efectividad y seguridad.



#### **4.6.2.- ANÁLISIS**

El análisis fue por intención de tratar. La definición de intención de tratar fue que el paciente recibiera al menos una dosis de enoxaparina a dosis profiláctica durante los cuatro primeros días del ingreso.

#### **4.6.3.- ESTUDIO ESTADÍSTICO**

Para la descripción de las variables cuantitativas hemos utilizado la media, su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y el rango. Para las variables cualitativas utilizamos la proporción y su IC 95% correspondiente. El análisis lo efectuamos por medio de métodos estadísticos uni y multivariable. Asimismo, estudiamos las diferentes variables en busca de fenómenos de confusión, interacción y colinealidad. Como variables de control empleamos la edad, el sexo y el índice de comorbilidad de Charlson.

El análisis de las diferentes variables cuantitativas lo realizamos con modelos de regresión lineal múltiple. Las variables las introducimos en el modelo mediante el método de regresión por pasos. Los criterios de inclusión y exclusión de las variables en el modelo los fijamos en  $p < 0,05$  para la inclusión y  $p > 0,10$  para la exclusión. Los modelos finales los seleccionamos utilizando el criterio del cuadrado del coeficiente de correlación múltiple ajustado.

El estudio de las variables cualitativas lo llevamos a cabo con modelos de regresión logística, introduciendo las variables con el método de inclusión por pasos. Los criterios de inclusión y exclusión de las variables en los modelos los fijamos en  $p < 0,05$  para la inclusión y  $p > 0,10$  para la exclusión. La calibración de los modelos la valoramos por medio de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Asimismo, hemos calculado el número necesario a tratar (NNT) para la enfermedad tromboembólica venosa y también para la mortalidad.

El nivel de significación estadística lo establecimos en  $p < 0,05$ . Los cálculos los efectuamos con el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 15.0; SPSS; Chicago, Illinois, USA).

#### 4.6.4.- ESTUDIO ECONÓMICO

La evaluación económica de la utilización de tromboprofilaxis se realizó basándonos en los resultados obtenidos en este estudio. La metodología escogida para realizar este análisis fue determinar el coste incremental derivado de utilizar tromboprofilaxis con enoxaparina o no utilizarla según el criterio del médico en la práctica habitual.

Para el cálculo del coste incremental fueron necesarios los siguientes parámetros:

- Estancia media global.
- Estancia media de los pacientes con ETEV sin profilaxis.
- NNT para prevenir un evento de ETEV.

El coste incremental del tratamiento frente a no tratamiento se realizó calculando:

a) Coste del tratamiento para evitar un evento que es igual a:

$$\text{NNT} \times \text{estancia media} \times \text{coste de enoxaparina día} = A$$

b) Ahorro por un caso evitado de ETEV que es igual a:

$$(\text{Estancia media de paciente con ETEV sin profilaxis} - \text{Estancia media global}) \times \text{Coste estancia} = B$$

c) Coste incremental por tromboprofilaxis con enoxaparina:

$$A - B$$

#### Cuantificación de los costes:

Los costes son los correspondientes al año 2006. Los costes considerados son los siguientes:

##### Coste del medicamento:

Se tuvo en cuenta el coste derivado directamente de la medicación incluido el descuento obtenido en la adquisición del medicamento a través del proceso de concurso público cumpliendo la Ley de Contratos de las Administraciones Públicas<sup>171</sup> (PVL - descuento + IVA 4%), lo denominado coste neto. No se valoraron los costes indirectos ni intangibles.

Coste de la estancia en Medicina Interna (MIR)<sup>172</sup>:

Coste calculado por el departamento de gestión del HUPA y se obtiene a partir de un proceso de imputación de costes mediante la utilización de un sistema de contabilidad analítica estandarizado. Incluye costes propios e imputados.

El cálculo del coste de la estancia media considerando la totalidad de las áreas médicas incluidas en el estudio es complejo. Por esto, sólo se tuvo en cuenta el de MIR dado que es el servicio que tuvo mayor proporción de enfermos.

## **5.- RESULTADOS**

## 5.- RESULTADOS

El número total de ingresos de pacientes  $\geq 15$  años en el área médica, excepto hematología, del Hospital Universitario Príncipe de Asturias durante el periodo del estudio (1 de abril de 1999 a 31 de diciembre de 2005) fue 47.849 de los cuales 7.500 presentaron algún criterio de exclusión predefinido. La mayoría de los pacientes excluidos lo fueron por tratarse de ingresos programados, otras causas frecuentes de exclusión fueron la utilización de enoxaparina a dosis terapéutica así como diagnóstico de ETEV en urgencias. Por tanto, el número total de pacientes incluidos en el estudio fue 40.349. De ellos 20.515 fueron tratados con enoxaparina a dosis profilácticas (51 % del total) y 19.834 no recibieron enoxaparina (49 % del total). Esta información esta representada gráficamente en la figura 5.1.

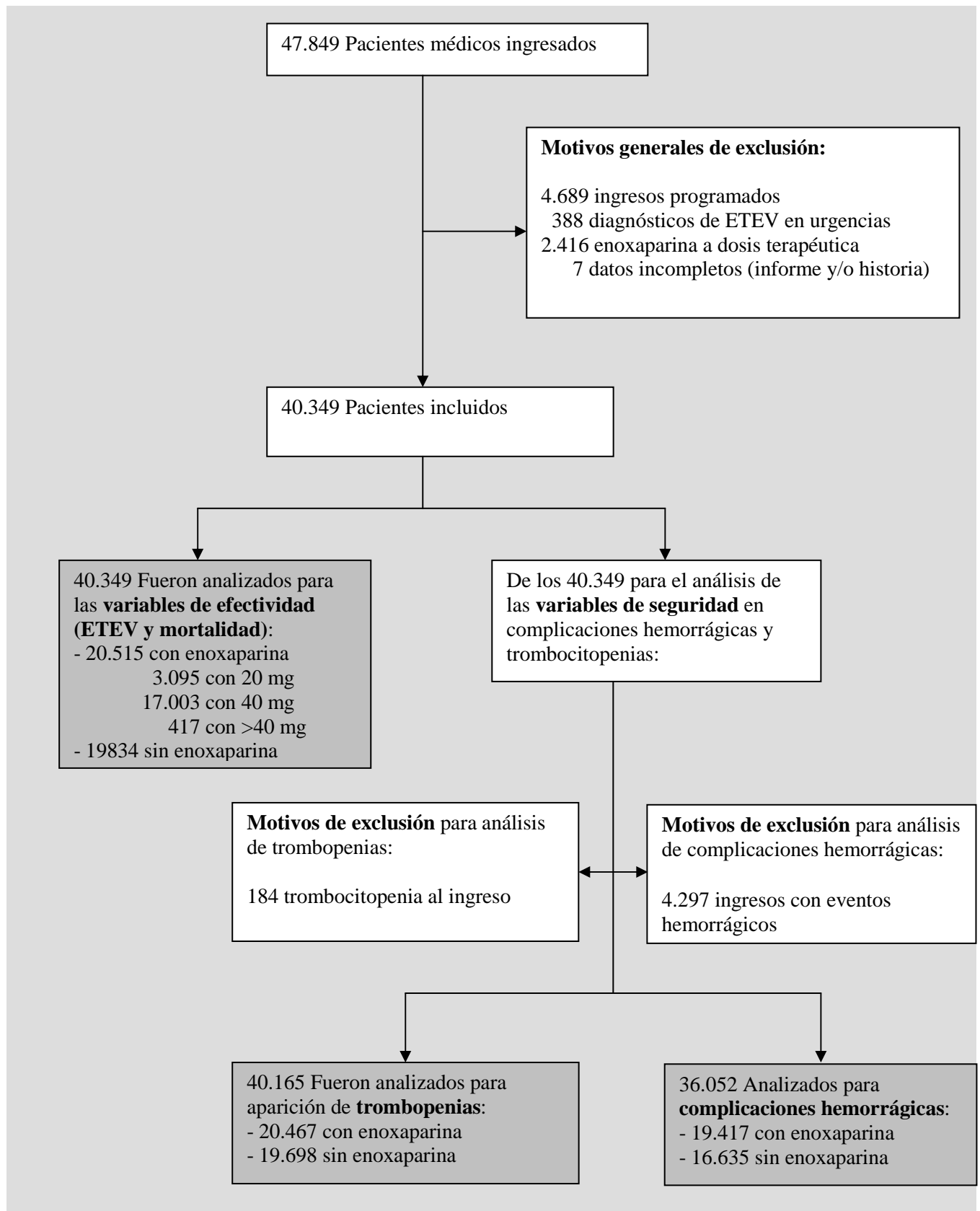
Para la evaluación de las variables de seguridad se tuvo en cuenta dos criterios de exclusión adicionales también prefedidos. Para el análisis de complicaciones hemorrágicas se excluyeron un total de 4.297 pacientes que ingresan con eventos hemorrágicos y en el análisis de trombocitopenias se excluyeron 184 pacientes por diagnosticarse trombopenia al ingreso.

En la figura 5.1. quedan detallados los grupos y subgrupos de pacientes en los que se evaluaron las variables del estudio, así como los pacientes que fueron excluidos.

En el análisis de resultados describiré las características de los grupos en los que se evaluaron las variables de efectividad y seguridad, por tener criterios específicos de exclusión la población de pacientes para el análisis de seguridad, como queda representado en la siguiente figura.



Figura 5.1. Población del estudio seleccionada y razones de la exclusión de pacientes.



## **5.1.- ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD**

Durante el periodo del estudio se diagnosticaron un total de 211 eventos de ETEV lo que supone una incidencia del 0,52 % del total de la población (n=40.349) y el número de muertes fue de 3.933 que representa un 9,75 % del total.

A continuación describiré en primer lugar las características de los grupos y subgrupos de pacientes a estudio y posteriormente los resultados de las variables evaluadas en los mismos.

### **5.1.1.- ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES SIN ENOXAPARINA Y CON ENOXAPARINA**

#### **Descripción de la población de pacientes**

En el análisis de efectividad se incluyeron datos de los 40.349 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Los datos demográficos y características clínicas de estos pacientes se detallan en la tabla 5.1. La media de edad de la totalidad de pacientes incluidos fue de 67,6 años, el 56 % fueron varones y el índice de Charlson fue de 4,99.

La proporción de varones en los pacientes sin enoxaparina fue de un 58,1% y la de los pacientes con enoxaparina de un 53,7%. La media de edad del grupo sin enoxaparina fue de 61,3 años frente a 73,6 años del grupo con ella. En cuanto al índice de Charlson fue de 4,49 y 5,47 en los grupos sin y con tratamiento respectivamente. Todas las diferencias presentadas fueron estadísticamente significativas.

Por tanto el grupo que recibió enoxaparina presentó una proporción de varones más igualada con mujeres, mayor edad y un índice de Charlson superior respecto al no tratado.

**Tabla 5.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES**

Características	Total	Sin Enoxaparina	Con Enoxaparina
n	40349	19834	20515
Varón*			
n (%)	22543 (55,87)	11519 (58,07)	11024 (53,74)
IC 95% proporción	55,38 a 56,35	57,39 a 58,76	53,05 a 54,42
Edad (años)**			
Media	67,56	61,35	73,56
Rango	15 – 106	15 – 106	15 – 105,5
IC 95% media	67,38 a 67,74	61,07 a 61,62	73,37 a 73,76
Índice de Charlson <sup>&amp;</sup>			
Media	4,99	4,49	5,47
Rango	0 – 42	0 – 42	0 – 42
IC 95% media	4,95 a 5,03	4,44 a 4,55	5,42 a 5,5

\* El número de varones fue significativamente diferente entre el grupo sin y con enoxaparina (Odds ratio, 0,84; IC 95%, 0,81 a 0,87; p<0,000).

\*\* La edad de los pacientes fue significativamente diferente entre el grupo sin y con enoxaparina (Diferencia, 12,2 años; IC 95%, 11,88 a 12,55; p<0,000).

<sup>&</sup> El valor del Índice de Charlson de los pacientes fue significativamente diferente entre el grupo sin y con enoxaparina (Diferencia, 0,97; IC 95%, 0,9 a 1,05; p<0,000).

**Resultados de efectividad en la población de pacientes que no reciben enoxaparina**

En el grupo de pacientes que no recibieron enoxaparina, se produjeron 120 episodios de ETEV de los 19.834 pacientes (incidencia global=0,61%; IC 95%: 0,5 a 0,71). De ellos 73 fueron TEP, 42 TVP y 21 otros episodios lo que representa un 0,37%, 0,21% y 0,11% del total. La mortalidad por todas las causas fue de 8,75% (n=1.735). La estancia media que tuvieron estos pacientes fue de 10,93 días. En la tabla 5.2 se han insertado estos datos.

**Resultados de efectividad en la población de pacientes que reciben enoxaparina**

En el grupo de pacientes que recibieron enoxaparina se diagnosticaron 91 episodios de ETEV de los 20.515 pacientes lo que supone una incidencia global de 0,44 % (IC 95%: 0,35 a 0,53). De ellos 58 fueron TEP, 25 TVP y 19 fueron clasificados como otros episodios lo que representa una proporción de un 0,28%, un 0,12% y un 0,09% respectivamente del total de ingresos. La mortalidad por cualquier causa fue de un 10,7% (n=2.198) y la estancia media de 11,51 días. En la tabla 5.2. están detallados estos datos.

### Comparación de los resultados de los grupos sin enoxaparina y con ella

Al comparar ambos grupos, los que recibían y los que no recibían enoxaparina, se observó mayor porcentaje de episodios de ETEV en el grupo que no recibía enoxaparina (120 de 19.834 pacientes [0,61%]) que en el grupo con enoxaparina (91 de 20.515 pacientes [0,44%]; OR=0,73; IC 95%: 0,56 a 0,96; p=0,025) (Tabla 5.2.).

En el análisis por tipo de episodio de ETEV se observó que:

- La mayor causa de ETEV fue el Tromboembolismo Pulmonar. La incidencia de episodios de Tromboembolismo Pulmonar en el grupo no tratado fue de un 0,37% (n=73) y en el tratado de un 0,28% (n=58), aunque en el análisis sin ajustar no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, cuando se tuvieron en cuenta las variables de control (edad, sexo e índice de Charlson) en el análisis ajustado, la diferencia también alcanza significado estadístico (OR= 0,65; IC 95%: 0,45 a 0,93; p=0,019).
- En cuanto a la Trombosis Venosa Profunda la incidencia fue mayor en el grupo no tratado (42 de 19.834 pacientes [0,21%]) que en el grupo con enoxaparina (25 de 20.515 pacientes [0,12%]; OR=0,57; IC 95%: 0,35 a 0,94; p=0,029), diferencia que se acentúa al ajustar.
- La menor incidencia correspondió a Otras Trombosis Venosas y fue similar en ambos grupos, un 0,11% (n=21) en el grupo sin enoxaparina y un 0,09% (n=19) en el grupo tratado.

Finalmente, la mortalidad fue inferior en el grupo no tratado (1.735 de 19.834 pacientes [8,75%]) que en el tratado con enoxaparina (2.198 de 20.515 pacientes [10,7%]; OR=1,25; IC 95%: 1,17 a 1,34; p=0,000). Si bien, al ajustar por las variables de control se obtiene una disminución significativa de la mortalidad en este grupo con tratamiento (OR=0,84; IC 95%: 0,78 a 0,9; p=0,000).

Respecto a la estancia media, fue ligeramente mayor en el grupo con enoxaparina (0,58 días) y en los datos ajustados se reduce la diferencia a 0,31 días.

**Tabla 5.2. INCIDENCIA DE EVENTOS PARA LA EVALUACIÓN DE EFECTIVIDAD EN LA POBLACION CON ENOXAPARINA Y SIN ELLA**

Resultados	SIN ENOXAPARINA (n=19834)		CON ENOXAPARINA (n=20515)		Comparación datos crudos		Comparación datos ajustados	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>
<b>ETEV</b>	120	0,61 (0,50 a 0,71)	91	0,44 (0,35 a 0,53)	0,73 (0,56 a 0,96)	0,025	0,65 (0,49 a 0,87)	0,003
TEP	73	0,37 (0,29 a 0,45)	58	0,28 (0,21 a 0,35)	0,77 (0,54 a 1,08)	n.s.	0,65 (0,45 a 0,93)	0,019
TVP	42	0,21 (0,15 a 0,27)	25	0,12 (0,07 a 0,17)	0,57 (0,35 a 0,94)	0,029	0,5 (0,3 a 0,84)	0,009
OTV	21	0,11 (0,06 a 0,15)	19	0,09 (0,05 a 0,13)	0,87 (0,47 a 1,63)	n.s.	0,88 (0,46 a 1,7)	n.s.
<b>Mortalidad</b>	1735	8,75 (8,35 a 9,14)	2198	10,7 (10,29 a 11,14)	1,25 (1,17 a 1,34)	0,000	0,84 (0,78 a 0,9)	0,000
	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Diferencia (IC 95%)</i>		<i>Diferencia (IC 95%)</i>	
Estancia (días)	10,93	0-209 (10,77 a 11,08)	11,51	0-165 (11,37 a 11,64)	0,58 (0,38 a 0,79)	0,000	0,31 (0,09 a 0,5)	0,005

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa, TEP: Tromboembolismo pulmonar, TVP: Trombosis venosa profunda, OTV: Otras trombosis venosas (Cava, renal, otras, no especificada).

Actualmente con el objetivo de medir el impacto de un nuevo tratamiento sobre el grupo de pacientes tratados respecto al grupo control se emplea el parámetro NNT (Number Needed to Treat) establecido por Laupacis y col.<sup>173, 174</sup> que indica el número necesario de pacientes a tratar con el tratamiento, en vez de con el tratamiento control, para prevenir un evento.

En base a los resultados obtenidos en el apartado anterior los resultados del cálculo del NNT para prevenir un evento de ETEV en nuestro hospital, así como el NNT para prevenir una muerte, utilizando los datos ajustados por las variables de control, son los siguientes:

**El NNT para ETEV** es de 470,3 (IC 95% 278,4 a 1413,3)

**El NNT para mortalidad** es de 77,2 (IC 95% 54,6 a 130,3)

### **5.1.2.- ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES SEGÚN LAS DOSIS DE ENOXAPARINA**

Para el análisis de la influencia de la dosis de enoxaparina en la incidencia de ETEV, se clasificaron los pacientes en tres grupos: pacientes que recibieron 20 mg al día (n=3.095), pacientes que recibieron 40 mg al día (n=17.003) y pacientes con más de 40 mg al día (n=417). Se compararon el grupo tratado con 20 mg frente al de 40 mg de enoxaparina y el grupo de 40 mg frente al de >40 mg.

#### **Descripción de la población con diferentes dosis de enoxaparina**

Las características demográficas y clínicas de los grupos con dosis de 20 mg, 40 mg y >40 mg de enoxaparina se detallan en la tabla 5.3.

La proporción de pacientes tratados con las diferentes dosis de mayor a menor han sido de un 82,9% con 40 mg, un 15,1% con 20 mg y un 2% con dosis >40 mg.

Los datos encontrados en los grupos de 20 mg, 40 mg y >40 mg de enoxaparina han sido en cuanto a la proporción de varones de un 49%, 54,2% y 48,4%, a la media de edad de 74,3 años, 73,5 años y 70 años y en cuanto al índice de Charlson de 5,3, 5,5 y 5,17.

Destacar que el tratamiento con dosis de 40 mg fue el empleado mayoritariamente, como era esperable. Este grupo de pacientes fue el que presentó mayor proporción de varones y mayor gravedad.

Se establecen comparaciones entre los grupos que reciben 20 y 40 mg de enoxaparina y entre los que reciben 40 y >40 mg. El grupo de 40 mg tuvo un índice de Charlson superior y mayor proporción de varones que el de 20 mg, con una diferencia estadísticamente significativa. El grupo que recibió >40 mg presentaba menor edad que el de 40 mg con una diferencia de 3,5 años ( $p<0,05$ ).



**Tabla 5.3. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LA DOSIS DE ENOXAPARINA**

Características	20 mg de Enoxaparina	40 mg de Enoxaparina	>40 mg de Enoxaparina
n	3095	17003	417
Varón			
n (%)*	1598 (49,05)	9224 (54,25)	202 (48,44)
IC 95% proporción	(47,27 a 50,82)	(53,5 a 55)	(43,55 a 53,35)
Edad (años)**			
Media	74,31	73,55	70,06
Rango	(15,2 – 105,5)	(15,1 – 103)	(17,7 – 102,8)
IC 95% media	(73,59 a 74,67)	(73,33 a 73,76)	(68,71 a 71,4)
Índice de Charlson <sup>&amp;</sup>			
Media	5,35	5,5	5,17
Rango	(0 – 36)	(0 – 42)	(0 – 36)
IC 95% media	(5,22 a 5,47)	(5,44 a 5,55)	(4,78 a 5,56)

\*El número de varones fue significativamente diferente entre el grupo de enoxaparina 20 mg y el de 40 mg (Odds ratio, 1,11; IC 95%, 1,03 a 1,2; p<0,007).

\*\*La edad fue significativamente diferente entre el grupo de enoxaparina 40 mg y el de >40 mg (Diferencia, -3,49 años; IC 95%, -4,87 a -2,11; p<0,000).

<sup>&</sup>El valor del Índice de Charlson fue significativamente diferente entre el grupo de enoxaparina de 20 y 40 mg (Diferencia, 0,15; IC 95%, 0,007 a 0,3; p<0,04).

### **Comparación del grupo de 20 mg de enoxaparina con el de 40 mg**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ETEV en el modelo sin ajustar ni en el ajustado entre ambos grupos. Sin embargo la mortalidad fue mayor en el grupo que recibieron 20 mg de enoxaparina con 378 muertes (12,2% del total) que en grupo con 40 mg (n=1.775 [10,4%]; OR= 0,84; IC 95%: 0,74 a 0,94; p=0,003) que se acentúa al ajustar, como se detalla en la tabla 5.4. No hubo diferencias en el valor de estancia media de ambos grupos.

### **Comparación del grupo de 40 mg de enoxaparina con el de >40 mg**

Entre los grupos de 40 y >40 mg, se observó menor incidencia de ETEV en el grupo que recibió menor dosis (0,41% frente a 1,44%; OR=3,53; IC 95%: 1,52 a 8,17; p=0,003) y esta diferencia mantuvo la significancia estadística al ajustar el modelo por las variables de control. Esta diferencia se produce a través de un número menor de episodios de TEP (0,25% frente a 1,2%; OR=4,79; IC 95%: 1,89 a 12,15; p=0,001) ya que la incidencia de TVP, cuando se realiza el análisis ajustando por variables de control, pierde la significancia estadística. En cuanto a la mortalidad, no se observaron diferencias entre los grupos aunque si una tendencia a mayor mortalidad en el grupo con mayor dosis. Tabla 5.4.

**Tabla 5.4. INCIDENCIA DE EVENTOS PARA LA EVALUACIÓN DE EFECTIVIDAD SEGÚN LA DOSIS DE ENOXAPARINA**

Resultados	20 mg de Enoxaparina (n=3095)		40 mg de Enoxaparina (n=17003)		Comparación datos crudos		Comparación datos ajustados	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>
ETEV	15	0,48 (0,27 a 0,8)	70	0,41 (0,32 a 0,52)	0,85 (0,48 a 1,48)	n.s.	0,85 (0,48 a 1,48)	n.s.
TEP	10	0,32 (0,15 a 0,59)	43	0,25 (0,18 a 0,34)	0,78 (0,39 a 1,56)	n.s.	0,79 (0,4 a 1,57)	n.s.
TVP	4	0,13 (0,03 a 0,33)	19	0,11 (0,07 a 0,17)	0,86 (0,29 a 2,54)	n.s.	0,86 (0,29 a 2,53)	n.s.
OTV	4	0,13 (0,03 a 0,33)	15	0,09 (0,05 a 0,14)	0,68 (0,23 a 2,06)	n.s.	0,67 (0,22 a 2,02)	n.s.
Mortalidad	378	12,21 (11,08 a 13,42)	1775	10,44 (9,98 a 10,91)	0,84 (0,74 a 0,94)	0,003	0,83 (0,74 a 0,95)	0,0004
	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Diferencia (IC 95%)</i>		<i>Diferencia (IC 95%)</i>	
Estancia (días)	11,56	0-138 (11,2 a 11,91)	11,49	0-165 (11,34 a 11,63)	-0,07 (-0,45 a 0,31)	n.s.	-0,09 (-0,47 a 0,27)	n.s.
Resultados	40 mg de Enoxaparina (n=17003)		>40 mg de Enoxaparina (n=417)		Comparación datos crudos		Comparación datos ajustados	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>
ETEV	70	0,41 (0,32 a 0,52)	6	1,44 (0,53 a 3,10)	3,53 (1,52 a 8,17)	0,003	3,36 (1,45 a 7,81)	0,005
TEP	43	0,25 (0,18 a 0,34)	5	1,2 (0,39 a 2,77)	4,79 (1,89 a 12,15)	0,001	4,64 (1,82 a 11,82)	0,001
TVP	19	0,11 (0,07 a 0,17)	2	0,48 (0,06 a 1,72)	4,3 (0,99 a 18,54)	0,05	3,93 (0,9 a 17,08)	n.s.
OTV	15	0,09 (0,05 a 0,14)	0	0	-		-	
Mortalidad	1775	10,44 (9,98 a 10,91)	45	10,79 (7,98 a 14,17)	1,04 (0,76 a 1,42)	n.s.	1,24 (0,9 a 1,72)	n.s.
	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Diferencia (IC 95%)</i>		<i>Diferencia (IC 95%)</i>	
Estancia (días)	11,49	0-165 (11,34 a 11,63)	12,15	1-11(11,07 a 13,23)	0,67 (-0,29 a 1,62)	n.s.	0,76 (-0,2 a 1,71)	n.s.

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa, TEP: Tromboembolismo pulmonar, TVP: Trombosis venosa profunda, OTV: Otras trombosis venosas.

### 5.1.3.- INFLUENCIA DEL DÍA DE INICIO DEL TRATAMIENTO EN EL DESARROLLO DE LA ETEV

En el estudio se midió también la influencia del día en el que se iniciaba la administración de enoxaparina tras el ingreso en el desarrollo de ETEV. En la tabla 5.5 se detallan el número de pacientes categorizados por el día de inicio del tratamiento así como el número que desarrollan ETEV.

La mayoría de los pacientes, tanto los que desarrollaron ETEV como los que no, iniciaron el tratamiento con enoxaparina el primer día del ingreso (76,9% y 79% respectivamente). El segundo día lo iniciaron un 13,19% y un 14,25% en ambos grupos, el tercer día un 4,39% y 4,16%. Por último, un pequeño porcentaje lo hizo en día 4, siendo este día el que presenta mayor diferencia en la incidencia ETEV en el grupo que la presentó (5 de 91 pacientes [5,49%]) respecto al que no (527 de 20.424 pacientes [2,58%]) pero no se alcanzó significación estadística. Por tanto se observa una tendencia a presentar mayor ETEV al retrasar la administración de la heparina durante el ingreso, especialmente en el cuarto día. En la figura 5.2 muestra la influencia del retraso en la administración de la enoxaparina con la proporción de casos de ETEV desarrollados.

Figura 5.2. Proporción de episodios de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE) sintomática desarrollados según el día de inicio de la tromboprofilaxis con enoxaparina.

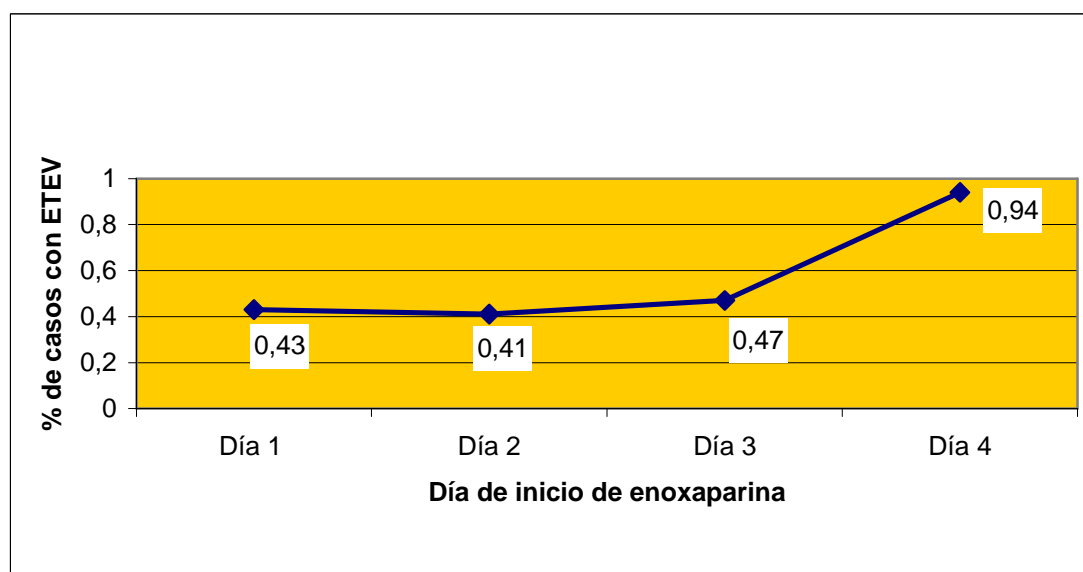


Tabla 5.5. ASOCIACIÓN ENTRE EL DÍA DE ADMINISTRACIÓN DE ENOXAPARINA Y LA APARICIÓN DE ETEV

Administración enoxaparina	Sin ETEV (n=20424)		Con ETEV (n=91)		Comparación datos crudos		Comparación datos ajustados	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>
<b>Día 1</b>	16138	79,01 (78,45 a 79,57)	70	76,92 (66,91 a 85,11)				
<b>Día 2</b>	2910	14,25 (13,77 a 14,73)	12	13,19 (7 – 21,9)	0,95 (0,51 a 1,76)	n.s.	0,95 (0,51 a 1,76)	n.s.
<b>Día 3</b>	849	4,16 (3,89 a 4,44)	4	4,39 (1,21 a 10,87)	1,09 (0,40 a 2,98)	n.s.	1,08 (0,39 a 2,96)	n.s.
<b>Día 4</b>	527	2,58 (2,37 a 2,81)	5	5,49 (1,81 a 12,36)	2,19 (0,88 a 5,44)	n.s.	2,19 (0,88 a 5,46)	n.s.

ETE V: Enfermedad tromboembólica venosa.

#### **5.1.4.- ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON ETEV SEGÚN HAYAN SIDO TRATADOS O NO CON ENOXAPARINA**

Con el objetivo de conocer la influencia de haber recibido tratamiento con enoxaparina o no haberlo tenido en los casos con ETEV, se analizan las diferencias de estos dos grupos de pacientes.

El número total de eventos tromboembólicos fueron 211 y de estos no recibieron tratamiento profiláctico 120 y si lo hicieron 91.

##### **Descripción de la población de pacientes**

En la tabla 5.6. se han insertado los datos demográficos y características clínicas de los pacientes con ETEV, diferenciando los grupos de pacientes que han recibido enoxaparina y los que no.

Los datos en el grupo sin enoxaparina y con ella son: en cuanto a proporción de varones un 49% y 43%, la media de edad de 66,6 años y 73,1 años con diferencia estadísticamente significativa y el índice de Charlson de 6,2 y 6,02 respectivamente.

Por tanto la diferencia a destacar entre ambos grupos es que los pacientes con ETEV y tratamiento con enoxaparina tienen mayor edad en 6,5 años que los no tratados.

**Tabla 5.6. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ETEV**

<b>Características</b>	<b>Sin Enoxaparina</b>	<b>Con Enoxaparina</b>
n	120	91
Varón		
n (%)	49 (40,83)	43 (47,25)
IC 95% proporción	31,95 a 50,18	36,69 a 58
Edad (años)*		
Media	66,66	73,17
Rango	27,5 – 92,5	29,9 - 94,6
IC 95% media	63,35 a 69,97	70,1 a 76,25
Índice de Charlson		
Media	6,2	6,02
Rango	0 – 30	0 – 21
IC 95% media	5,26 a 7,14	5,18 a 6,86

\*La edad de los pacientes fue significativamente diferente entre los dos grupos (Diferencia, 6,51 años; IC 95%, 1,88 a 11,14;  $p < 0,006$ )

### **Comparación de los grupos sin enoxaparina y con ella en los casos con ETEV**

En la tabla 5.7. se observan los hallazgos relativos a la influencia del tratamiento o no con enoxaparina sobre los casos con ETEV.

No se observan diferencias en ninguna de las variables evaluadas: TEP, TVP, OTV y mortalidad.

El tipo de episodio de ETEV ocurrida en población tratada y no tratada fue similar, con una ligera menor incidencia de TEP el grupo no tratado (73 de 120 episodios [60,8%]) que el tratado (58 de 91 episodios [63,7%]; diferencia no significativa). La proporción de episodios de TVP fue mayor en grupo no tratado que en el tratado, aunque sin diferencia estadísticamente significativa.

La estancia media fue menor en el grupo con enoxaparina (21,5 días) frente al no tratado (24,3 días) con una diferencia de 2,8 días, pero esta diferencia no fue significativa.



**Tabla 5.7. INCIDENCIA DE EVENTOS DE ETEV, MORTALIDAD Y ESTANCIA MEDIA EN ENFERMOS CON ETEV CON Y SIN TRATAMIENTO**

Resultados	SIN ENOXAPARINA (n=120)		CON ENOXAPARINA (n=91)		Comparación datos crudos		Comparación datos ajustados	
	<i>n</i>	<i>% (IC 95% prop.)</i>	<i>n</i>	<i>% (IC 95% prop.)</i>	<i>Odds ratio (IC 95%)</i>	<i>Valor de p</i>	<i>Odds ratio (IC 95%)</i>	<i>Valor de p</i>
ETEV								
TEP	73	60,83 (51,5 a 69,61)	58	63,74 (52,99 a 73,56)	1,13 (0,64 a 1,99)	n.s.	0,99 (0,55 a 1,79)	n.s.
TVP	42	35 (26,52 a 44,24)	25	27,47 (18,63 a 37,83)	0,7 (0,39 a 1,27)	n.s.	0,75 (0,41 a 1,4)	n.s.
OTV	21	17,5 (11,17 a 25,5)	19	23,07 (14,89 a 33,09)	1,24 (0,62 a 2,48)	n.s.	1,23 (0,6 a 2,53)	n.s.
Mortalidad	18	15 (9,14 a 22,67)	20	21,98 (13,97 a 31,88)	1,6 (0,79 a 3,23)	n.s.	1,34 (0,65 a 2,77)	n.s.
	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Diferencia (IC 95%)</i>		<i>Diferencia (IC 95%)</i>	
Estancia (días)	24,34	3-94 (21,19 a 27,49)	21,56	2 – 115 (17,87 a 25,25)	-2,78 (-7,59 a 2,03)	n.s.	-2,8 (-7,7 a 2,11)	n.s.

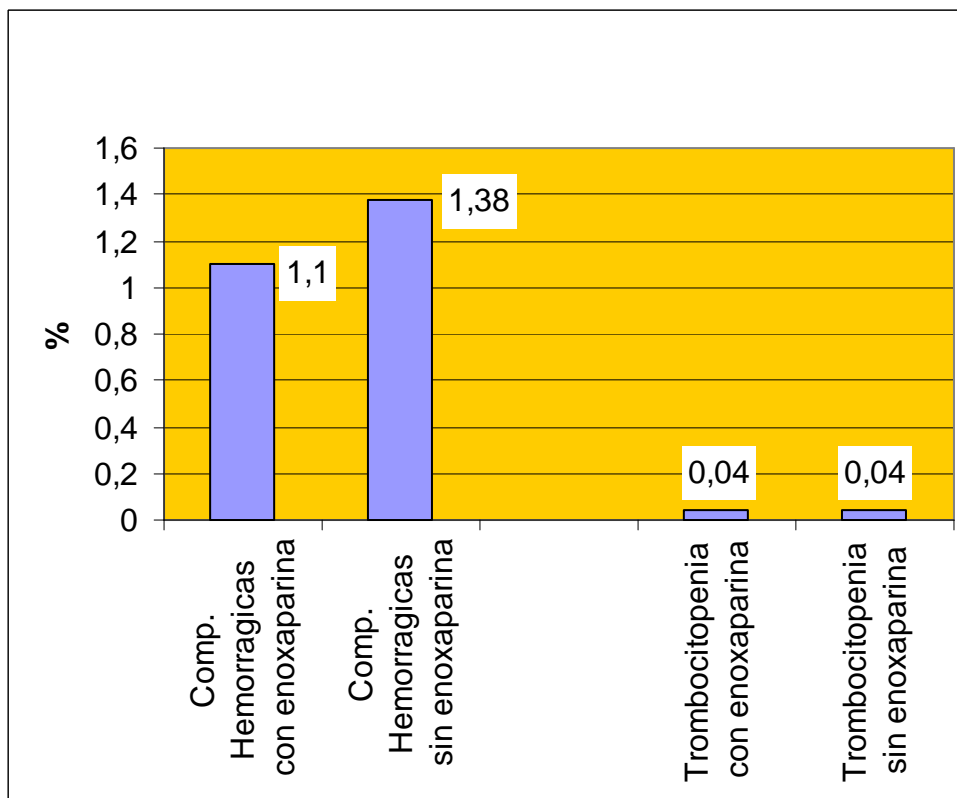
ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa, TEP: Tromboembolismo pulmonar, TVP: Trombosis venosa profunda, OTV: Otras trombosis venosas

## 5.2.- ANÁLISIS DE SEGURIDAD

Durante el periodo del estudio se diagnosticaron un total de 458 eventos de complicaciones hemorrágicas y trombopenias, de los cuales 442 fueron complicaciones hemorrágicas con una incidencia global de un 1,23% (442 episodios en 36.052 pacientes) y los otros 16 eventos correspondieron a trombopenias con una incidencia global 0,04% (16 en 40.165 pacientes).

En la figura 5.3. quedan resumidos los resultados de las variables de seguridad halladas en la población del estudio con enoxaparina y sin ella, expresadas en tanto por ciento. En el grupo tratado con enoxaparina la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue de 1,1% (213 episodios en 19.417 pacientes) y de trombocitopenias un 0,04% (8 episodios en 20.467 pacientes) y en el grupo sin tratamiento la incidencia de complicaciones hemorrágicas y trombocitopenias fue un 1,38% (229 episodios en 16.635 pacientes) y un 0,04% (8 episodios en 19.698) respectivamente.

Figura 5.3. Resultados de las variables de seguridad evaluadas: complicaciones hemorrágicas y trombopenias.



En los siguientes apartados describiré detalladamente estos resultados.

### **5.2.1.- ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES SIN ENOXAPARINA Y CON ENOXAPARINA**

De los 40.349 pacientes incluidos en el estudio, para el análisis de complicaciones hemorrágicas se excluyen los pacientes que ingresan con complicaciones hemorrágicas (n=4.297), de forma que el número total de pacientes a evaluar fue de 36.052.

#### **Descripción de las poblaciones**

De los 36.052 pacientes incluidos, 19.417 recibieron enoxaparina (54 % del total) y 16.635 no fueron tratados con enoxaparina. La proporción de pacientes tratados aumenta en un 3% respecto a la población en la que se evaluó la efectividad. Las características demográficas y clínicas se recogen en la tabla 5.8.

En la población sin enoxaparina la proporción de varones fue de un 56,7% y en la que recibió tratamiento de un 53,8%. La media de edad fue de 60,7 años y de 73,5 años y el índice de Charlson de 4,37 y 5,44 en los grupos sin y con enoxaparina.

En resumen, los pacientes tratados con enoxaparina presentaban mayor edad, mayor índice de Charlson y menor proporción de varones, con diferencias estadísticamente significativas, por tanto se reproducen las características de la población del análisis de efectividad.

<b>Tabla 5.8. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN DE SEGURIDAD (Complicaciones Hemorrágicas)</b>		
<b>Características</b>	<b>Sin Enoxaparina</b>	<b>Con Enoxaparina</b>
N	16635	19417
Varón*		
n (%)	9437 (56,73)	10442 (53,77)
IC 95% proporción	55,97 a 57,48	53,07 a 54,48
Edad (años)**		
Media	60,75	73,55
Rango	16,6 – 103,9	15,1 – 105,5
IC 95% media	60,45 a 61,05	73,3 a 73,76
Índice de Charlson&		
Media	4,37	5,44
Rango	0 – 42	0 – 42
IC 95% media	4,31 a 4,44	5,39 a 5,5

\*El número de pacientes varones fue significativamente diferente entre los dos grupos (Odds ratio, 0,89; IC 95%, 0,85 a 0,92;  $p < 0,000$ ).

\*\*La edad de los pacientes fue significativamente diferente entre ambos grupos (Diferencia, 12,81 años; IC 95%, 12,45 a 13,16;  $p < 0,000$ ).

&El valor del Índice de Charlson de los pacientes fue significativamente diferente entre ambos grupos (Diferencia, 1,07; IC 95%, 0,99 a 1,15;  $p < 0,000$ ).

## Resultados de seguridad en cuanto a complicaciones hemorrágicas

El porcentaje global de los pacientes que presentaron hemorragia fue de 1,23% (442 episodios en 36.052 pacientes).

La incidencia de complicaciones hemorrágicas en el grupo de enoxaparina fue menor (1,1%; 213 episodios en 19.417 pacientes) que en el que no recibieron enoxaparina que fue de 1,38% (229 episodios en 16.635 pacientes). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (OR=0,79; IC 95%: 0,65-0,96; p=0,016).

Las complicaciones hemorrágicas que se recogieron se agrupan en: hemorragias digestivas diferenciándolas en hemorragias digestivas altas y bajas, hemorragias del sistema nervioso central diferenciándolas en hemorragia subaracnoidea, hemorragias cerebrales y otras hemorragias del sistema nervioso central como extradurales y subdurales, hemorragias del aparato respiratorio así como hemorragias urológicas, cutáneas y viscerales. La distribución según el tipo de hemorragia se describe en la tabla 5.9.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el modelo ajustado en los episodios de hemorragia digestiva alta (HDA), hemorragias urológicas y viscerales. Las diferencias encontradas son las siguientes:

- La incidencia de HDA en el grupo sin enoxaparina fue de 0,54% (n=90) y en el de con enoxaparina de 0,36% (n=70) (OR=0,67; IC95% 0,49 a 0,92; p=0,013).
- La incidencia de hemorragias urológicas en el grupo no tratado ha sido de 0,37% (n=37) y en el tratado de 0,15% (n=30) con un odds ratio en el modelo ajustado de 0,47 (IC 95%: 0,29 a 0,77; p=0,003).
- En cuanto a hemorragias viscerales se han presentado en un 0,35% (n=59) en el grupo no tratado y en un 0,2% (n=40) en el grupo tratado (OR=0,58; IC 95%: 0,39 a 0,87; p=0,008)

Por último, cabe reseñar que la incidencia de hemorragias del sistema nervioso central fue mayor en el grupo con enoxaparina aunque sin obtener significación estadística.

La estancia media de ambos grupos fue similar, de 11,07 días en el grupo no tratado y de 11,42 días en el tratado, sin diferencia estadísticamente significativa en el modelo ajustado por las variables de control.

**Tabla 5.9. INCIDENCIA DE EVENTOS PARA EL ANÁLISIS DE SEGURIDAD EN CUANTO A COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS**

Resultados	SIN ENOXAPARINA (n=16635)		CON ENOXAPARINA (n=19417)		Comparación datos crudos		Comparación datos ajustados	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p
<b>Complicaciones Hemorrágicas</b>	229	1,38 (1,2 a 1,56)	213	1,1 (0,95 a 1,24)	0,79 (0,65 a 0,96)	0,016	0,66 (0,53 a 0,79)	0,000
Digestivas	105	0,63 (0,52 a 0,76)	96	0,49 (0,4 a 0,59)	0,78 (0,59 a 1,03)	n.s.	0,59 (0,44 a 0,79)	0,000
HDA	90	0,54 (0,43 a 0,66)	70	0,36 (0,28 a 0,45)	0,67 (0,49 a 0,92)	0,013	0,51 (0,37 a 0,71)	0,000
HDB	15	0,09 (0,05 a 0,15)	26	0,13 (0,08 a 0,19)	1,49 (0,79 a 2,81)	n.s.	1,08 (0,56 a 2,09)	n.s.
SNC	8	0,05 (0,02 a 0,09)	15	0,08 (0,04 a 0,12)	1,61 (0,68 a 3,71)	n.s.	1,16 (0,48 a 2,83)	n.s.
HSA*	1	0,00 (0,00 a 0,03)	0	0				
Cerebrales	7	0,04 (0,01 a 0,07)	11	0,06 (0,03 a 0,1)	1,35 (0,52 a 3,47)	n.s.	0,96 (0,34 a 2,56)	n.s.
Otras SN <sup>&amp;</sup>	0	0	4	0,02 (0,00 a 0,05)				
Ap. Respiratorio	23	0,14 (0,08 a 0,19)	25	0,13 (0,08 a 0,19)	0,93 (0,53 a 1,64)	n.s.	1,06 (0,58 a 1,94)	n.s.
Urológicas	37	0,22 (0,15 a 0,29)	30	0,15 (0,1 a 0,22)	0,69 (0,43 a 1,12)	n.s.	0,47 (0,29 a 0,77)	0,003
Cutáneas	10	0,06 (0,02 a 0,1)	14	0,07 (0,04 a 0,12)	1,2 (0,53 a 2,7)	n.s.	0,93 (0,34 a 2,18)	n.s.
Viscerales <sup>#</sup>	59	0,35 (0,26 a 0,44)	40	0,2 (0,15 a 0,28)	0,58 (0,39 a 0,87)	0,008	0,53 (0,35 a 0,82)	0,004
<b>Mortalidad</b>	1401	8,42 (8 a 8,85)	2063	10,62 (10,19 a 11,06)	1,29 (1,2 a 1,39)	0,000	0,84 (0,78 a 0,91)	0,000
	<b>Media</b>	<b>Rango (IC 95%)</b>	<b>Media</b>	<b>Rango (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>		<b>Diferencia (IC 95%)</b>	
Estancia (días)	11,07	0 – 209 (10,9 a 11,25)	11,42	0 – 165 (11,29 a 11,56)	0,35 (0,13 a 0,57)	0,002	0,05 (-0,18 a 0,29)	n.s.

HDA: hemorragia digestiva alta, HDB: Hemorragia digestiva baja, SNS: Sistema nervioso central, HSA: Hemorragia subaracnoidea. <sup>&</sup>Otras SN: Otras hemorragias del sistema nervioso (extradural, subdural, no especificada). <sup>#</sup>Hemorragias viscerales: Hematoma subcapsular del hígado, hematoma esplénico, hemopericardio, hemorragia abdominal, hemorragia articular, hematoma muscular.

### **5.2.2.- ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES SEGÚN LAS DOSIS DE ENOXAPARINA**

En el análisis de la influencia de la dosis de enoxaparina en la aparición de complicaciones hemorrágicas, se clasificaron los pacientes en: pacientes que recibieron 20 mg al día (n=2.965), pacientes que recibieron 40 mg al día (n=16.071) y pacientes con >40 mg al día (n=381). Se compararon el grupo tratado con 20 mg y 40 mg de enoxaparina así como el de 40 mg con el de >40 mg. Este análisis de las complicaciones hemorrágicas en función de las dosis se detalla en la tabla 5.11.

#### **Descripción de la población con diferentes dosis de enoxaparina**

Recibieron 20 mg de enoxaparina 2965 pacientes, 40 mg 16.071 pacientes y >40 mg un total de 381 pacientes; lo que supone una proporción de un 15,2%, 82,7% y un 1,9% respectivamente respecto al total de tratados. En la tabla 5.10. quedan detalladas las características demográficas y clínicas de estas poblaciones.

Los datos en los grupos de 20 mg, 40 mg y con dosis >40 mg de enoxaparina fueron en cuanto a la proporción de varones de un 51,5%, 54,3% y 49,4%, la media de edad fue de 74,2 años, 73,5 años y 69,8 años y el índice de Charlson fue de 5,29, 5,48 y 5,12 respectivamente.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de 20 mg y 40 mg de enoxaparina en cuanto a que la proporción de varones y el valor del índice de Charlson fueron superiores en el grupo que recibió 40 mg. En la comparación entre el grupo con 40 mg y el de >40 mg de enoxaparina se diferenciaron en cuanto a que tenían menor edad los pacientes con mayor dosis. No varían las características de estos subgrupos respecto a los de la población de efectividad.



**Tabla 5.10. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LA PAUTA DE ENOXAPARINA EN LA POBLACIÓN DE SEGURIDAD (Complicaciones Hemorrágicas)**

<b>Características</b>	<b>20 mg de Enoxaparina</b>	<b>40 mg de Enoxaparina</b>	<b>&gt;40 mg de Enoxaparina</b>
N	2965	16071	381
<b>Varón*</b>			
n (%)	1527 (51,5)	8727 (54,3)	188 (49,24)
IC 95% proporción	49,7 a 53,3	53,53 a 55,07	44,21 a 54,48
<b>Edad (años)**</b>			
Media	74,02	73,56	69,78
Rango	15,2 – 105,5	15,1 – 103	17,7 – 103
IC 95% media	73,47 a 74,57	73,34 a 73,78	68,37 a 71,18
<b>Índice de Charlson<sup>&amp;</sup></b>			
Media	5,29	5,48	5,12
Rango	0 – 36	0 – 42	0 – 36
IC 95% media	5,17 a 5,42	5,42 a 5,54	4,71 a 5,52

\*El número de pacientes varones fue significativamente diferente entre el grupo con 20 mg de enoxaparina y el de 40mg (Odds ratio, 1,12; IC 95%, 1,03 a 1,21; p<0,005).

\*\*La edad de los pacientes fue significativamente diferente entre el grupo con 40 mg de enoxaparina y el de >40 mg (Diferencia, -3,78 años; IC 95%, -5,23 a -2,34; p<0,000).

<sup>&</sup>El valor del Índice de Charlson de los pacientes fue significativamente diferente entre el grupo con 20 mg de enoxaparina y el de 40 mg (Diferencia, 0,19; IC 95%, 0,04 a 0,33; p<0,01).

### **Comparación del grupo de 20 mg de enoxaparina con el de 40 mg**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones hemorrágicas tanto en el modelo sin ajustar como en el ajustado entre ambos grupos, con una incidencia de un 1,21% en grupo con 20 mg (36 eventos de 2.965 pacientes) y de un 1,06% en el de 40 mg (170 eventos de 16071 pacientes; OR= 0,87; IC 95%: 0,62 a 1,25;  $p>0,05$ ).

Al igual que en la comparación de los grupos de efectividad la mortalidad fue mayor en el grupo que recibieron 20 mg de enoxaparina ( $n=359$  [12,11%]) que en el de 40 mg ( $n=1.662$  [10,34%]; OR=0,83; IC 95%: 0,73 a 0,94;  $p=0,003$ ) con una diferencia estadísticamente significativa. Tabla 5.11.

El valor de estancia media es el mismo en ambas poblaciones (11,4 días).

### **Comparación del grupo de 40 mg de enoxaparina con el de >40 mg**

Al igual que en la comparación de los grupos anteriores, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia de complicaciones hemorrágicas, siendo de 1,06% en el de 40 mg (170 eventos de 16.071 pacientes) y de 1,84% en el grupo de >40 mg (7 eventos de 381 pacientes). Tabla 5.11.

La mortalidad fue igual en ambos grupos (grupo 40 mg:  $n=1.662$  [10,34%]; grupo >40mg:  $n=42$  [11,02%]; OR=1,31; IC 95%: 0,93 a 1,84;  $p>0,05$ ).

No hay diferencias significativas en la estancia media de estos grupos, siendo de 11,4 días en el de 40 mg y 12,07 días en el de mayor dosis.

**Tabla 5.11. INCIDENCIA DE EVENTOS PARA EL ANÁLISIS DE SEGURIDAD EN CUANTO A COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS SEGÚN LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO DE ENOXAPARINA**

Resultados	20 mg de Enoxaparina (n=2965)		40 mg de Enoxaparina (n=16071)		Comparación datos crudos		Comparación datos ajustados	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>
Complicaciones Hemorrágicas	36	1,21 (0,85 a 1,68)	170	1,06 (0,9 a 1,22)	0,87 (0,61 a 1,25)	n.s.	0,87 (0,62 a 1,25)	n.s.
Mortalidad	359	12,11 (10,95 a 13,34)	1662	10,34 (9,87 a 10,82)	0,84 (0,74 a 0,94)	0,004	0,83 (0,73 a 0,94)	0,003
	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Diferencia (IC 95%)</i>		<i>Diferencia (IC 95%)</i>	
Estancia (días)	11,46	0-138 (11,1 a 11,82)	11,4	0-165 (11,25 a 11,55)	-0,06 (-0,44 a 0,32))	n.s.	-0,09 (-0,47 a 0,28)	n.s.
Resultados	40 mg de Enoxaparina (N=16071)		>40 mg de Enoxaparina (N=381)		Comparación datos crudos		Comparación datos crudos	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>
Complicaciones Hemorrágicas	170	1,06 (0,9 a 1,22)	7	1,84 (0,74 a 3,75)	1,75 (0,82 a 3,75)	n.s.	1,93 (0,9 a 4,16)	n.s.
Mortalidad	1662	10,34 (9,87 a 10,82)	42	11,02 (8,06 a 14,61)	1,07 (0,78 a 1,49)	n.s.	1,31 (0,93 a 1,84)	n.s.
	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Diferencia (IC 95%)</i>		<i>Diferencia (IC 95%)</i>	
Estancia (días)	11,4	0-165 (11,25 a 11,55)	12,07	1-118 (10,92 a 13,23)	0,67 (-0,31 a 1,66.)	n.s	0,77 (-0,21 a 1,76.)	n.s

### **5.2.3.- ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON ENOXAPARINA SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS**

El subanálisis de los pacientes con enoxaparina en función de si han presentado complicaciones hemorrágicas o no, lo realizo con el fin de conocer las diferencias tanto en las características de la población como en las variables medidas en el trabajo (ETEV, mortalidad y trombopenia) entre ambos subgrupos.

De los 20.515 pacientes tratados con enoxaparina han presentado complicaciones hemorrágicas 213.

#### **Descripción de la población de pacientes**

Presentaron complicaciones hemorrágicas los pacientes mayores, con una media de edad de 73,5 años el grupo sin complicaciones hemorrágicas y de 77,1 el que las presentó (diferencia, 3,6 años; IC 95%: 1,69 a 5,58;  $p<0,000$ ).

Del mismo modo el índice de Charlson fue mayor en 1 punto en el grupo con complicaciones hemorrágicas (5,43 población sin hemorragias, 6,42 población con hemorragias; IC 95%: 0,48 a 1,5;  $p<0,000$ ).

En la tabla 5.12. están descritos estos los valores.

**Tabla 5.12. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ENOXAPARINA SIN Y CON HEMORRAGIAS**

Características	Sin Hemorragia	Con Hemorragia
n	19204	213
Varón		
N (%)	10325 (53,76)	117 (54,93)
IC 95% proporción	53,06 a 54,47	47,98 a 61,73
Edad (años)*		
Media	73,51	77,15
Rango	15,1 – 105,5	21,9 – 100
IC 95% media	73,31 a 73,72	75,45 a 78,85
Índice de Charlson <sup>”</sup>		
Media	5,43	6,42
Rango	0 – 42	0 – 25
IC 95% media	5,38 a 5,49	5,92 a 6,92

\*La edad de los pacientes fue significativamente diferente entre ambos grupos (Diferencia, 3,64 años; IC 95%: 1,69 a 5,58; p<0,000).

”El valor del Índice de Charlson de los pacientes fue significativamente diferente entre ambos grupos (Diferencia, 0,99; IC 95%: 0,48 a 1,5; p<0,000).

### **Comparación de los grupos sin y con complicaciones hemorrágicas en la población con enoxaparina**

El grupo con hemorragias presentó mayor incidencia en todas las variables: ETEV, trombopenias y mortalidad con diferencias estadísticamente significativas; así como mayor estancia media. Los valores son los siguientes (tabla 5.13.):

Eventos de ETEV: el grupo sin hemorragias tuvo un 0,42% (81 de 19.204 pacientes) y el de con hemorragias un 2,35% (5 de 213 pacientes; OR: 5,61; IC 95%: 2,24 a 14,02; p=0,000).

Eventos de trombopenia: el grupo sin hemorragias tuvo un 0,02% (4 de 19.204 pacientes) y el de con hemorragias un 1,41% (3 de 213 pacientes; OR: 61,59; IC 95%: 13,6 a 279,02; p=0,000).

Mortalidad: el grupo sin hemorragias un 10,47% (2.012 de 19.204 pacientes) y en el de con hemorragias un 23,94% (51 de 213 pacientes; OR: 2,32; IC 95%: 1,67 a 3,23; p=0,000)

Estancia media: 11,34 días y 18,78 días en los pacientes sin y con hemorragias respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa de 7,24 días ajustando por las variables de control.

Tabla 5.13. ANÁLISIS DE LAS POBLACIONES DE PACIENTES CON ENOXAPARINA SIN Y CON COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

Resultados	Sin Hemorragia (n=19204)		Con Hemorragia (n=213)		Comparación datos crudos		Comparación datos ajustados	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>
ETEV	81	0,42 (0,33 a 0,52)	5	2,35 (0,77 a 5,39)	5,67 (2,28 a 14,15)	0,000	5,61 (2,24 a 14,02)	0,000
Trombopenia	4	0,02 (0,00 a 0,05)	3	1,41 (0,29 a 4,06)	68,4 (15,21 a 307,5)	0,000	61,59 (13,6 a 279,02)	0,000
Mortalidad	2012	10,47 (10,05 a 10,92)	51	23,94 (18,38 a 30,25)	2,69 (1,96 a 3,7)	0,000	2,32 (1,67 a 3,23)	0,000
	<i>Media</i>	<i>Rango</i> (IC 95%)	<i>Media</i>	<i>Rango</i> (IC 95%)	<i>Diferencia</i> (IC 95%)		<i>Diferencia</i> (IC 95%)	
Estancia (días)	11,34	0 – 165 (11,2 a 11,48)	18,78	1 – 117 (16,84 a 20,72)	7,44 (6,13 a 8,75)	0,000	7,24 (5,93 a 8,55)	0,000

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa.

#### **5.2.4.- ANÁLISIS DE LA APARICIÓN DE TROMBOPENIAS EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES SIN Y CON ENOXAPARINA**

##### **Descripción de las poblaciones.**

En el análisis de episodios de trombopenia se excluyen pacientes que no cumplen criterios de trombopenia (n=184). En total se analizaron 40.165 pacientes de los cuales 20.467 fueron tratados con enoxaparina lo que supone un 51% del total y 19.698 no recibieron tratamiento (49%).

Las características demográficas y clínicas de esta población de pacientes se recogen en la tabla 5.14. y son superponibles a la población en la que se evalúa la efectividad del tratamiento.

Como puede apreciarse en esta tabla 5.14., los pacientes tratados con enoxaparina frente a los no tratados presentaban mayor edad (73,6 años frente a 61,4 años), mayor índice de Charlson (5,46 frente a 4,48) y menor proporción de varones (53,7% frente a 58%), siendo las diferencias estadísticamente significativas.



**Tabla 5.14. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN LA POBLACIÓN DE SEGURIDAD (Trombopenias)**

<b>Características</b>	<b>Sin Enoxaparina</b>	<b>Con Enoxaparina</b>
n	19698	20467
Varón*		
n (%)	11435 (58,05)	10991 (53,7)
IC 95% proporción	57,36 a 58,74	53,01 a 54,39
Edad (años)**		
Media	61,41	73,58
Rango	15,6 – 106	15 – 105,5
IC 95% media	61,14 a 61,69	73,38 a 73,77
Índice de Charlson <sup>&amp;</sup>		
Media	4,48	5,46
Rango	0 – 42	0 – 42
IC 95% media	4,42 a 4,54	5,41 a 5,51

\*El número de pacientes varones fue significativamente diferente entre los dos grupos (Odds ratio, 0,84; IC 95%, 0,81 a 0,87; p<0,000).

\*\*La edad de los pacientes fue significativamente diferente entre ambos grupos (Diferencia, 12,16 años; IC 95%, 11,83 a 12,5; p<0,000).

<sup>&</sup>El valor del Índice de Charlson de los pacientes fue significativamente diferente entre los dos grupos (Diferencia, 0,98 IC 95%, 0,9 a 1,06; p<0,000).

**Resultados de seguridad en cuanto a trombopenias**

El porcentaje global que pacientes que presentaron trombopenia en el estudio fue de 0,04% (16 en 40.165 pacientes).

En ambos grupos, los que recibían y los que no recibían enoxaparina el número de casos fue igual (n=8) y el porcentaje fue similar (0,04%).

Los valores de mortalidad y estancia media son semejantes a los de la población del análisis de efectividad al variar mínimamente ambas poblaciones.

En la tabla 4.15. están representados estos datos.

Tabla 5.15. INCIDENCIA DE EVENTOS PARA EL ANÁLISIS DE SEGURIDAD EN CUANTO A TROMBOPENIA

Resultados	SIN ENOXAPARINA (n=19698)		CON ENOXAPARINA (n=20467)		Comparación datos crudos		Comparación datos crudos	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>
<b>Trombopenia</b>	8	0,04 (0,00 a 0,00)	8	0,04 (0,00 a 0,00)	0,96 (0,36 a 2,56)	n.s.	1,02 (0,36 a 2,88)	n.s.
Mortalidad	1719	8,72 (8,34 a 9,13)	2189	10,69 (10,27 a 11,13)	1,25 (1,17 a 1,34)	0,000	0,84 (0,78 a 0,9)	0,000
	<i>Media</i>	<i>Rango</i> (IC 95%)	<i>Media</i>	<i>Rango</i> (IC 95%)	<i>Diferencia</i> (IC 95%)		<i>Diferencia</i> (IC 95%)	
Estancia (días)	10,92	0 – 209 (10,76 a 11,08)	11,5	0 – 165 (11,37 a 11,64)	0,58 (0,37 a 0,79)	0,000	0,31 (0,09 a 0,53)	0,005

### **5.2.5.- ANÁLISIS DE LA APARICIÓN DE TROMBOPENIAS EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES SEGÚN LAS DOSIS DE ENOXAPARINA**

#### **Descripción de la población con diferentes dosis de enoxaparina para el análisis de trombopenias.**

El número de pacientes de los subgrupos que recibieron diferentes dosis de enoxaparina fueron los siguientes: 3.087 con 20 mg de enoxaparina, 16.964 con 40 mg y 416 con >40 mg; con una proporción de un 15,9%, 82,9% y un 2% respectivamente respecto al total de tratados. Estos valores son similares a los de los subgrupos en los que se ha evaluado la efectividad del tratamiento dado que el número de pacientes excluidos para el análisis de trombopenias ha sido muy bajo respecto al total. El número de pacientes excluidos en el grupo con enoxaparina ha sido de 48 frente al total de los 184 excluidos.

En la tabla 5.16. quedan detalladas las características demográficas y clínicas de estas poblaciones. En el grupo de enoxaparina se establecieron tres subgrupos en función de la dosis día que recibieron: 20 mg, 40 mg o más de 40 mg.

En el análisis de las comparaciones entre los grupos que reciben 20 y 40 mg de enoxaparina y entre los que reciben 40 y >40 mg se observó que la edad fue menor en las poblaciones con dosis mayores, la proporción de varones fue mayor en el grupo de 40 mg y el índice de Charlson fue más elevado en los pacientes con 40 mg.

**Tabla 5.16. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LA DOSIS DE ENOXAPARINA EN LA POBLACIÓN DE SEGURIDAD (Trombopenias)**

Características	20 mg de Enoxaparina	40 mg de Enoxaparina	>40 mg de Enoxaparina
n	3087	16964	416
Varón*			
n (%)	1593 (51,6)	9197 (54,21)	201 (48,32)
IC 95% proporción	49,82 a 53,38	53,46 a 54,97	43,42 a 53,24
Edad (años)**			
Media	74,15	73,56	70,06
Rango	15,2 – 105,5	15,1 – 103	17,7 – 103,8
IC 95% media	73,61 a 74,68	73,34 a 73,77	68,72 a 71,4
Índice de Charlson&			
Media	5,34	5,49	5,15
Rango	0 – 36	0 – 42	0 – 36
IC 95% media	5,22 a 5,46	5,44 a 5,55	4,76 a 5,54

\*El número de pacientes varones fue significativamente diferente entre el grupo con 20 mg y 40 mg de enoxaparina (Odds ratio, 1,11; IC 95%, 1,03 a 1,2;  $p < 0,007$ ) y entre el de 40 mg y >40mg (Odds ratio, 0,79; IC 95%, 0,65 a 0,96,  $p < 0,017$ ).

\*\*La edad de los pacientes fue significativamente diferente entre el grupo con 20 mg y 40 mg de enoxaparina (Diferencia, -0,59 años; IC 95%, -1,14 a -0,04;  $p < 0,037$ ) y entre el de 40 mg y >40mg (Diferencia, -3,49 años; IC 95%, -4,88 a -2,11;  $p < 0,000$ ).

&El valor del Índice de Charlson de los pacientes fue significativamente diferente entre el grupo con 20 mg de enoxaparina y el de 40mg (Diferencia, 0,15; IC 95%, 0,01 a 0,3;  $p < 0,039$ ).

**Comparación del grupo de 20 mg de enoxaparina con el de 40 mg**

La totalidad de eventos de trombopenias encontrados corresponden al grupo con dosis de 40 mg.

Los valores de mortalidad y estancia media son iguales a los obtenidos en la comparación de los grupos de efectividad con 20 y 40 mg, al variar mínimamente los grupos de estudio. En la tabla 5.17. se detallan los resultados obtenidos.

**Comparación del grupo de 40 mg de enoxaparina con el de >40 mg**

En la población de mayor dosis (n=416) no se encuentran eventos de trombopenia.

Al igual que en el apartado anterior los resultados de mortalidad y estancia media son iguales a los obtenidos en la comparación de las poblaciones de seguridad tratadas con dosis de 40 y >40 mg al ser iguales.

En la tabla 5.17. figuran los resultados en cuanto a trombopenias presentadas según la dosis de enoxaparina.

**Tabla 5.17. INCIDENCIA DE EVENTOS PARA EL ANÁLISIS DE SEGURIDAD EN CUANTO A TROMBOPENIA SEGÚN LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO DE ENOXAPARINA**

Resultados	20 mg de Enoxaparina (n=3087)		40 mg de Enoxaparina (n=16964)		Comparación datos crudos		Comparación datos ajustados	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>
Trombopenia	0	0	8	8 (0,05)	-		-	
Mortalidad	375	12,15 (11,01 a 13,35)	1769	10,43 (9,97 a 10,9)	0,84 (0,75 a 0,95)	0,004	0,84 (0,74 a 0,95)	0,005
	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Diferencia (IC 95%)</i>		<i>Diferencia (IC 95%)</i>	
Estancia (días)	11,54	0 – 138 (11,19 a 11,89)	11,48	(0-165 (11,33 a 11,63)	-0,06 (-0,43 a 0,32)	n.s.	-0,09 (-0,46 a 0,29)	n.s.
	40 mg de Enoxaparina (n=16964)		>40 mg de Enoxaparina (n=416)		Comparación datos crudos		Comparación datos crudos	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>Valor de p</i>
Trombopenia	8	8 (0,05)	0	-	-			
Mortalidad	1769	10,43 (9,97 a 10,9)	45	10,82 (8 a 14,21)	1,04 (0,76 a 1,42)	n.s.	1,25 (0,9 a 1,73)	n.s.
	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Media</i>	<i>Rango (IC 95%)</i>	<i>Diferencia (IC 95%)</i>		<i>Diferencia (IC 95%)</i>	
Estancia (días)	11,48	0 – 165 (11,33 a 11,63)	12,16	1 – 118 (11,08 a 13,24)	0,68 (-0,27 a 1,64)	n.s.	0,77 (-0,18 a 1,72)	n.s.

### **5.2.6.- ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON ENOXAPARINA SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE TROMBOPENIA**

El subanálisis de los pacientes con enoxaparina en función de la presencia o no de trombopenia, lo realizo con el objetivo de poder detectar diferencias en cuanto a las características de la población, así como en las variables del estudio.

En un 0,039% de los pacientes con enoxaparina (8 eventos en 20467 pacientes) se ha diagnosticado trombopenia al alta.

#### **Descripción de la población de pacientes.**

Los pacientes con trombocitopenias presentan igual proporción de varones que mujeres y en la población sin trombopenias la proporción de varones fue mayor.

Reseñar que la media del índice de Charlson fue significativamente menor en casi 3 puntos en el grupo sin trombopenias (5,46 población sin trombocitopenia, 8,38 población con trombocitopenia; IC 95%, 0,29 a 5,53;  $p < 0,03$ ).

En la tabla 5.18 pueden observarse los datos de estos grupos de pacientes.



**Tabla 5.18. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ENOXAPARINA EN LA POBLACIÓN DE SEGURIDAD (Trombopenias)**

<b>Características</b>	<b>Sin Trombopenia</b>	<b>Con Trombopenia</b>
n	20459	8
<b>Varón*</b>		
n (%)	10987 (53,7)	4 (50)
IC 95% proporción	53,02 a 54,39	15,7 a 84,3
<b>Edad (años)</b>		
Media	73,58	73,38
Rango	15,1 – 105,5	40,9 – 91,5
IC 95% media	73,38 a 73,77	60 a 86,75
<b>Índice de Charlson<sup>”</sup></b>		
Media	5,46	8,38
Rango	0 – 42	3 – 18
IC 95% media	5,41 a 5,51	3,16 a 13,59

\*El número de pacientes varones fue significativamente diferente entre los dos grupos (Odds ratio, 0,84; IC 95%, 0,81 a 0,87; p<0,000).

”El valor del Índice de Charlson de los pacientes fue significativamente diferente entre los dos grupos (Diferencia, 2,91; IC 95%, 0,29 a 5,53; p<0,03).

### **Comparación de los grupos sin y con trombopenias en la población con enoxaparina**

En los pacientes tratados con enoxaparina y que presentan trombopenia se observa una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas así como de episodios de ETEV alcanzando significación estadística, no obstante el número de casos de ETEV es de 1 de los 8 pacientes con trombopenia. Tabla 5.19.

Los pacientes con trombopenia tuvieron mayor incidencia en todas las variables medidas: ETEV, complicaciones hemorrágicas y mortalidad, con diferencias estadísticamente significativas en las dos primeras. Del mismo modo la estancia media también fue superior en esta población. Los valores son los siguientes:

Eventos de ETEV: diagnosticados en un 0,44% del subgrupo sin trombopenia (90 eventos en 20.459 pacientes) y en un 12,5 % en el subgrupo con trombocitopenia (1 evento en 8 pacientes; OR: 28,22; IC 95%: 3,35 a 237,42; p=0,002).

Eventos de complicaciones hemorrágicas: diagnósticos en un 1,03% del subgrupo sin trombocitopenia (210 eventos en 20.459 pacientes) y en un 37,5% del grupo con trombopenias (3 evento en 8 pacientes; OR: 61,6; IC 95%: 13,6 a 279,0; p=0,000).

Mortalidad: una incidencia de un 10,68% en el subgrupo sin trombopenia (2.187 de 20.450 pacientes) y del 25% en el subgrupo con trombopenia (2 de 8 pacientes; OR: 2,52; IC 95%: 0,43 a 11,84; p>0,05), no obteniendo diferencia estadísticamente significativa.

Estancia media: 11,5 días y 19,1 días en los pacientes sin y con trombopenias, con una diferencia de 7,1 días (IC 95%: 0,26 a 13,86; p=0,04).

Tabla 5.19. ANÁLISIS DE LAS POBLACIONES DE PACIENTES CON ENOXAPARINA SIN Y CON TROMBOCITOPENIAS

Resultados	Sin Trombopenia (n=20459)		Con Trombopenia (n=8)		Comparación datos crudos		Comparación datos ajustados	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p
ETEV	90	0,44 (0,35 a 0,54)	1	12,5 (0,32 a 52,65)	32,33 (3,94 a 265,46)	0,001	28,22 (3,35 a 237,42)	0,002
Complicaciones Hemorrágicas	210	1,03 (0,89 a 1,17)	3	37,5 (8,52 a 75,51)	68,4 (15,21 a 307,51)	0,000	61,6 (13,6 a 279,02)	0,000
Mortalidad	2187	10,68 (10,27 a 11,12)	2	25 (3,18 a 65,09)	2,78 (0,56 a 13,81)	n.s.	2,52 (0,43 a 11,84)	n.s.
	<b>Media</b>	<b>Rango (IC 95%)</b>	<b>Media</b>	<b>Rango (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>		<b>Diferencia (IC 95%)</b>	
Estancia (días)	11,5	0 – 165 (11,36 a 11,63)	19,12	9 – 39 (11,35 a 26,89)	7,63 (0,8 a 14,45)	0,03	7,06 (0,26 a 13,86)	0,04

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa.

### **5.2.7.- ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON ENOXAPARINA SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE ETEV**

En este apartado realizo un subanálisis de mortalidad y seguridad de todos los pacientes tratados con enoxaparina, diferenciando el grupo de pacientes no diagnosticado de ETEV de los que sí la han tenido.

El número de pacientes tratados con enoxaparina han sido 20.515 de los cuales no han sido diagnosticados de ETEV 20.424 y sí lo han sido 91.

#### **Descripción de la población de pacientes.**

En el grupo sin ETEV la proporción de varones fue de un 53,7% y en el que presentó ETEV un 47,2% pero no hubo diferencia estadísticamente significativa. La media de edad fue igual en ambos grupos (73 años). El índice de Charlson fue menor en el grupo sin ETEV con un valor de 5,46 que en el presentó la enfermedad con un valor de 6,02, con diferencia estadísticamente significativa. Tabla 5.20.

**Tabla 5.20. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ENOXAPARINA SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE ETEV**

<b>Características</b>	<b>Sin ETEV</b>	<b>Con ETEV</b>
n	20424	91
Varón		
n (%)	10981 (53,76)	43 (47,25 )
IC 95% proporción	53,08 a 54,45	36,69 a 58
Edad (años)		
Media	73,56	73,17
Rango	15,1 – 105,5	29,9 – 94,6
IC 95% media	73,37 a 73,76	70,1 a 76,25
Índice de Charlson		
Media	5,46	6,02
Rango	0 – 42	0 – 21
IC 95% media	5,41 a 5,52	5,18 a 6,86

Las características de ambas poblaciones no presentaron diferencias significativas.

**Comparación en la población tratada con enoxaparina de los grupos sin ETEV y con ETEV**

En cuanto a las variables de seguridad, tanto las complicaciones hemorrágicas como la trombopenia, presentan una mayor incidencia el grupo con ETEV.

La mortalidad es el doble en el grupo con ETEV, como cabría esperar, presenta una incidencia de un 10,6% en el grupo sin ETEV y un 21,9% con la enfermedad (OR= 2,46; IC 95%: 1,47 a 4,13;  $p<0,001$ ).

Por último, resaltar que la estancia media de los pacientes con ETEV es casi el doble que en los que no la presentan la enfermedad (21,5 días y 11,4 días).

La tabla 5.21. resume las complicaciones hemorrágicas, trombopenias, mortalidad y estancia media de los pacientes con enoxaparina sin y con ETEV.

TABLA 5.21. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES CON ENOXAPARINA SIN ETEV Y CON ETEV

Eventos	Sin ETEV (n=20424)		Con ETEV (n=91)		Comparación datos crudos		Comparación datos ajustados	
	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	<i>n</i>	% (IC 95% prop.)	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p
Comp. Hemorrágicas	208	1,02 (0,88 a 11,66)	5	5,49 (1,81 a 12,36)	5,67 (2,28 a 14,14)	0,000	5,72 (2,29 a 14,3)	0,000
Trombopenia	7	0,03 (0,01 a 0,07)	1	1,1 (0,03 a 5,97)	32,33 (3,94 a 265,48)	0,001	30,66 (3,7 a 254,02)	0,002
Mortalidad	2178	10,66 (10,24 a 11,09)	20	21,98 (13,97 a 31,88)	2,36 (1,43 a 3,88)	0,001	2,46 (1,47 a 4,13)	0,001
	<b>Media</b>	<b>Rango (IC 95%)</b>	<b>Media</b>	<b>Rango (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>		<b>Diferencia (IC 95%)</b>	
Estancia (días)	11,46	0-165 (11,33 a 11,6)	21,56	2-115 (17,87 a 25,25)	10,09 (8,07 a 12,12)	0,000	9,99 (7,97 a 12,01)	0,000

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa.

### 5.3.- ESTUDIO ECONÓMICO

Los valores obtenidos en el estudio fueron los siguientes:

- Estancia media global de los 40.349 pacientes: 11,22 días
- Estancia media de los pacientes con ETEV sin profilaxis: 24,3 días
- NNT para ETEV: 470,3

Los costes considerados se detallan a continuación:

- El coste día de una estancia en MIR en 2006: 239,79 €
- Coste neto de jeringa precargada de enoxaparina 40 mg: 1,77 €

El coste incremental del tratamiento frente a no tratamiento fue el siguiente:

a) El coste total del tratamiento con enoxaparina para evitar un evento es:

$$470,3 \times 11,22 \times 1,77 = 4.762,08 \text{ €}$$

b) El ahorro por un caso evitado de ETEV es igual a:

$$24,3 - 11,22 = 13,08 \text{ estancias}$$

$$13,08 \times 239,79 \text{ €} = 3.136,45 \text{ €}$$

c) Coste incremental por tromboprofilaxis con enoxaparina:

$$4.762,08 - 3.136,45 = 1.625,63$$

El gasto extra por la administración de enoxaparina por enfermo y día es:

$$\text{Coste medio de un ingreso de MIR: } 239,79 \times 11,22 = 2.690,44$$

$$1.625,63 / 2.690,44 = 0,60 \text{ €}$$

Considerando el valor de la estancia día de MIR (239,8 €), el tratamiento tromboprofiláctico con enoxaparina para prevenir un evento supone un **incremento del 0,25 %** del coste total de la estancia día del paciente.



## **6.-DISCUSIÓN**

## 6.- DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que los pacientes ingresados en el área médica con tratamiento profiláctico con enoxaparina presentaron menor incidencia de ETEV sintomática diagnosticada que los que no recibieron este tratamiento y que la mortalidad fue menor en el grupo con tromboprofilaxis con enoxaparina.

### Población estudiada

Incluimos en el estudio la totalidad de los pacientes ingresados en áreas médicas para poder evaluar el tratamiento en la población real tratada y de este modo saber la efectividad y seguridad del tratamiento tromboprofiláctico en nuestro medio según la práctica clínica habitual. Si bien, excluimos a los pacientes que fueron ingresados en el servicio de hematología dado que estos presentan patologías de gran complejidad, algunas de ellas con marcada trombofilia, y muy diferentes al resto de las patologías médicas, lo cual podría haber interferido en los resultados del estudio.

En cuanto a los pacientes en el área médica de nuestro hospital encontramos que ingresan más varones que mujeres, pese a la existencia de mayor número de mujeres, en este grupo poblacional, por ser más longevas. Esto es una constante en todos los ingresos hospitalarios las patologías médicas que motivan ingreso son más prevalentes en la población. En general, los varones presentan más mortalidad. Los pacientes, como era esperable tenían edad avanzada, con una media de 68 años.

Por otro lado, observamos que había diferencias entre el grupo que recibía tratamiento y el que no lo recibía. Así, se trató más a los de mayor edad y a los más graves. El hecho de que se tratase más a las mujeres puede deberse a que tuvieran mayor edad, dado que actualmente tienen mayor supervivencia que los hombres. En cuanto a los pacientes de mayor edad o mayor gravedad (con mayor índice de Charlson) era esperable que fueran tratados con más frecuencia, ya que está demostrado que son claros factores de riesgo para el desarrollo de la ETEV.

Al comparar nuestros resultados con otros estudios cabe destacar que la edad media de nuestros pacientes es la misma que la obtenida en el estudio multicéntrico ENDORSE<sup>175</sup> (67 años) en el que han participado 358 hospitales de 32 países. En este estudio la proporción de mujeres (49%) es ligeramente menor a la del nuestro.

#### Pacientes sometidos a tromboprofilaxis

Nuestros hallazgos indican que el 51% de los pacientes ingresados en las áreas médicas del HUPA recibieron tromboprofilaxis con enoxaparina. Los datos obtenidos aportan una información de interés fundamental a la hora de analizar la indicación profiláctica de enoxaparina en la práctica clínica de nuestro medio; a partir de aquí, podremos comparar nuestros resultados con los de otros estudios respecto a la utilización del tratamiento tromboprofiláctico en pacientes hospitalizados.

Cohen y col. ponen de manifiesto en el reciente estudio publicado ENDORSE<sup>175</sup> la variabilidad que hay en la prescripción tromboprofilaxis según los países y en los diferentes centros sanitarios. Para ello evalúan en 68.183 pacientes hospitalizados, con un 55% de pacientes médicos, el riesgo de ETEV según los criterios de la guía del ACCP<sup>13</sup> y la adecuación de la tromboprofilaxis. Este estudio pone de manifiesto que mientras el porcentaje de pacientes médicos con riesgo de ETEV oscila entre un 21% y un 71%, el porcentaje de los que reciben profilaxis es de un 3% a un 70%; con una media de un 39,5%, siendo inferior a la de pacientes quirúrgicos (58,5%).

En la evaluación realizada por Kahn y col.<sup>176</sup> sobre 4124 pacientes médicos ingresados, reciben algún tratamiento profiláctico un 23% de todos los pacientes y solo un 16% reciben la apropiada tromboprofilaxis. Otro estudio, publicado recientemente en España, es el de Garrido y col.<sup>177</sup> en el que analizan en 345 pacientes la prevalencia de prescripción de HBPM para tromboprofilaxis así como la adecuación a las guías de práctica clínica PRETEMED. De la totalidad de pacientes médicos reciben profilaxis un 33,8% y tan sólo un 33,3% de los pacientes con riesgo tromboembólico alto-moderado. Otras publicaciones encuentran resultados similares en cuanto a la infrautilización de este tratamiento profiláctico<sup>178,179,180</sup>.

En resumen, la media de utilización de tromboprofilaxis está entre un 22% y un 39,5% en los estudios revisados. En nuestro hospital la utilización de tratamiento tromboprolifáctico (51%) fue mayor, por lo que pensamos que nos acercamos más a las recomendaciones de las guías actuales. No disponemos de datos en cuanto a la adecuación de la profilaxis según el riesgo tromboembólico de los pacientes ya que no fue objetivo del estudio.

#### Incidencia de ETEV sintomática

El dato global obtenido en nuestro estudio (0,52%) presenta similitud con el 0,6% descrita por Schuurman y col.<sup>71</sup> en una revisión retrospectiva en 6.332 pacientes médicos. Cabe destacar que en este estudio, en un subanálisis realizado, encuentran que la incidencia de ETEV sintomática, en pacientes con cáncer es un 2,7% comparado con un 0,3% (15/5456) de los pacientes médicos sin cáncer RR: 10.0 (IC: 95%, 5,3 a 18,9). En nuestro estudio no hemos realizado este subanálisis, sería de interés ampliarlo en un futuro.

No obstante, nuestros datos varían respecto a los aportados por Guijarro y col.<sup>181</sup> en un estudio en el que incluyen a pacientes hospitalizado de toda España, coincidiendo el periodo analizado con el nuestro (1999-2005). La tasa de ETEV que obtienen de un 0,82% (0,69%-0,92%) es a la nuestra. Esta diferencia se justifica por varios motivos, por un lado la población es diferente ya que incluyen tanto a pacientes médicos como a quirúrgicos, lo que hace que consideren los códigos CIE-9-MC (671.2 a 671.5: tromboflebitis y trombosis venosa en embarazo y parto), que nosotros no lo hemos hecho. Por otro lado, no excluyen a los pacientes diagnosticados al ingreso de ETEV, como lo hicimos nosotros. Y por último, también podríamos pensar que la practica de tratamiento tromboprolifáctico asentada en nuestro hospital, obtuvo mejores resultados a la media de los hospitales españoles.

Destacamos que el grupo que recibió enoxaparina tuvo menos episodios de ETEV que los que no la recibieron. ¿Debemos por lo tanto observar con más detenimiento el grupo con más episodios de ETEV, ese grupo que no recibió tromboprofilaxis?.

Además, consideramos útil conocer la similitud que puede haber en nuestros hallazgos, que fueron en la practica clínica habitual, con los de ensayos clínicos pivotaes<sup>16-18</sup> en los que se hace un seguimiento exhaustivo al paciente. Hemos excluido los episodios de TVP

asintomática diagnosticados en los EC porque normalmente muchas de estas TVP no se diagnostican en la práctica clínica, mientras que los EC si las detectan a través de pruebas diagnósticas predeterminadas que no se hacen habitualmente.

La incidencia de ETEV sintomática en los ensayos MEDENOX, PREVENT y ARTEMIS es de: 0,34% (1/291) en pacientes con enoxaparina 40 mg frente a 1,73% (5/288) en pacientes con placebo; 0,65% (10/1518) en pacientes con dalteparina frente a 1,1% (17/1473) en pacientes con placebo y 0% (0/321) en pacientes con fondaparinux frente a 1,5% (5/323) en los de placebo.

Por tanto la incidencia de ETEV en los pacientes con enoxaparina de nuestro estudio (0,44%) son comparables a los que recibieron tratamiento en los EC anteriores (0,34%, 0,65%, 0%), por el contrario la incidencia de ETEV en nuestros pacientes que no recibieron enoxaparina (0,66%) fue inferior a la de los grupos con placebo en los EC (1,73%, 1,1%, 1,5%). La explicación a esta diferencia encontrada es que en nuestro estudio los pacientes han recibido el tratamiento no por aleatorización como es propio de los ensayos clínicos, sino bajo las condiciones habituales de la práctica clínica en las que se ha tratado o no a los pacientes según el criterio médico. Por tanto, la causa de no tratar a los pacientes fue porque no presentaban factores de riesgo de ETEV según criterio médico. Los pacientes no tratados fueron o bien pacientes más jóvenes y de menor gravedad, o aquellos en los que estaba contraindicada la utilización de HBPM. Estos resultados ratifican la validez de nuestro trabajo.

Por otro lado me gustaría destacar que ningún paciente fue excluido del estudio por criterios de enfermedad basal tales como pacientes con insuficiencia renal, VIH, cirugía mayor previa, INR>1,2, síndrome coronario agudo en el mes previo, tratamiento en 48 h previas de anticoagulación, o HTA descompensada entre otros; exclusiones que son habituales en los EC revisados. Por tanto recibieron enoxaparina todos los que el clínico clasificó como de alto riesgo y no la recibieron ni los categorizados de bajo riesgo ni los que ya recibían otro tratamiento profiláctico o en los que estaba contraindicada.

La interpretación de estos hallazgos sugiere la adecuada práctica clínica respecto a la prescripción de la tromboprofilaxis en nuestro entorno.

No obstante al ser mayor la incidencia de ETEV en el grupo sin tratamiento respecto al tratado podría pensarse que no se han identificado algún factor de riesgo importante o lo que es lo mismo, que debemos ampliar las indicaciones para la tromboprofilaxis.

Puesto que la ETEV está subdiagnosticada, al no presentar signos y síntomas clínicos frecuentemente, es vital realizar una adecuada tromboprofilaxis primaria para prevenir la morbi-mortalidad asociada a esta patología.

Entre las diferentes categorías patológicas que estudiamos (TEP, TVP y OTV) ha sido la TVP la que presentó la disminución relativa de incidencia mas importante (43%) mientras que para el TEP la reducción relativa fue aproximadamente un 24%. Según los datos presentados en la tabla 5.2. observamos que esta reducción del riesgo en TEP no fue estadísticamente significativa hasta que no se realiza el análisis multivariante incluyendo como variables de control la edad, sexo y el índice de Charlson. Estos resultados coinciden con los de los EC publicados en los que la mayor reducción es en episodios de TVP (tabla 2.8.).

Por otro lado puede llamar la atención que la causa más frecuente de ETEV fuera el TEP, hecho que parece ir en contra de la patogenia evolutiva lógica de la enfermedad tromboembólica venosa: la TVP es la causa más frecuente de TEP; encontramos la explicación en los criterios utilizados para la selección de los pacientes: sólo se han incluido pacientes con diagnóstico confirmado por técnicas de imagen. En nuestro entorno la práctica clínica habitual hace que todas las sospechas de TEP se confirmen con diagnóstico por imagen y no todas las de TVP se confirmaron con técnicas de imagen y, por lo tanto, fueron excluidas. Nuestros hallazgos presentan similitud con los del estudio realizado por Muñoz y col. en el que en una serie de 239 pacientes diagnosticados de ETEV al ingreso o durante el ingreso hospitalario con una edad media de 73,2 años, determinan que la ETEV ocurre en mayor proporción en mujeres (62%) que en varones, así como que el TEP es la forma más frecuente con un 51,7%, seguido de TVP con un 26,1% (79% en miembros inferiores) y ambas patologías en un 21,4%<sup>182</sup>. Guijarro y col. confirman estos resultados con un 53% de casos con TEP y un 47% con TVP<sup>181</sup>.

Por último, el NNT de nuestro estudio es alto, superior al obtenido en ensayos clínicos, lo cual es justificable porque nuestro grupo de pacientes sin tratamiento eran más jóvenes y con menor gravedad. Según nuestros hallazgos hemos de tratar a 470 pacientes para prevenir un evento de ETEV sintomática. Aun así, teniendo en cuenta la gravedad de la ETEV y las

complicaciones junto con la seguridad de estos tratamientos, se debe aplicar a los pacientes con los factores de riesgo identificados para desarrollar esta enfermedad. El NNT para prevenir un TEP sintomático según la literatura científica es de 345<sup>50</sup>

### Mortalidad

Cuando analizamos los datos crudos de mortalidad global observamos que ésta se incrementa en un 2% en los pacientes en tratamiento con enoxaparina. Esto se explica porque son enfermos de mayor edad y gravedad, por eso cuando ajustamos en el análisis multivariante gracias al cual corregimos los factores de edad y comorbilidad (de por sí predictores de mortalidad), la realidad es que hay una disminución significativa del riesgo de mortalidad en el grupo tratado. Este hallazgo es de gran importancia ya que ningún estudio (ensayos clínicos, metanálisis o estudios epidemiológicos) anterior ha demostrado reducción de la mortalidad en el tratamiento profiláctico de ETEV<sup>16-18,183,184,185,186,187,188</sup>.

Los estudios que demuestran el beneficio de los tratamientos tromboprolifáticos están diseñados con una variable principal combinada en la que incluye TVP, TEP no fatal y mortalidad, y no encuentran diferencias estadísticamente significativas de mortalidad en el análisis como variable única.

Mahé y col.<sup>189</sup> sí que evalúan la mortalidad en el ensayo clínico que realizan en 2474 pacientes médicos. Obtienen una mortalidad (10,08% nadroparina vs. 10,29% placebo) similar a la nuestra y no alcanzan diferencias estadísticamente significativas. Tampoco encuentran diferencias significativas en la causa de la mortalidad en cuanto a TEP en las autopsias que realizan a la mitad de los pacientes (15,9% nadroparina vs. 28,3% placebo;  $p=0,26$ ).

Reseñamos que a diferencia del NNT para ETEV, el número de pacientes necesarios a tratar para prevenir una muerte (77 pacientes) es muy bajo con los datos ajustados con las variables de control (edad, sexo, comorbilidad). Lo cual pone de manifiesto la efectividad del tratamiento.

Ahora bien, nos planteamos ¿por qué obtenemos resultados no concordantes entre el NNT para ETEV y para mortalidad?. Sabemos que el número de muertes por TEP no diagnosticado es relevante, como han evidenciado los estudios en autopsias, y este indicador si que podría

poner de manifiesto este hecho. Sin saber la causa del fallecimiento, el NNT dimensiona la diferencia de muertes entre los tratados y no tratados teniendo en cuenta el riesgo de mortalidad por la edad y comorbilidad del paciente, según lo hemos calculado al hacer el análisis multivariante.

#### Posología:

En el análisis por subgrupos según las dosis profilácticas empleadas, la proporción de pacientes tratada con cada dosis concuerdan con lo esperado en base a los resultados encontrados en los ensayos clínicos realizados en pacientes médicos. La mayor parte de los tratamientos se realizan a dosis de 40 mg, siendo una pequeña proporción los pacientes que recibieron la dosis de bajo riesgo de 20 mg. A partir del estudio de Samama y col. donde el grupo con 20 mg presentaron los mismos resultados que el grupo placebo hubo un cambio en la dosificación empleada, disminuyendo la prescripción de 20 mg y aumentando la de 40 mg. La dosis inferior pasó a emplearse exclusivamente en poblaciones específicas como las que presentan insuficiencia renal grave ( $Ccr < 30$  ml/min), bajo peso o riesgo de sangrado. En nuestro estudio no se han investigado los factores de riesgo específicos de cada población, si bien suponemos que la dosis baja se utilizó principalmente en pacientes anteriormente referidos. Nos llama la atención la existencia de un número no despreciable de casos (2%) tratados con la dosis mayor de 40 mg que no corresponde a ninguna de las pautas de tratamiento establecidas. Hemos constatado que generalmente corresponde a pacientes oncológicos y/o obesos.

En el grupo tratado con 20 mg se encontró una mayor incidencia de ETEV que en el de 40 mg, debiéndose principalmente al evento de TEP con una diferencia absoluta de 0,7%, si bien no fue significativa. Por el contrario la mortalidad sí fue mayor y con diferencia estadísticamente significativa tanto en los datos crudos como en los ajustados. Este resultado podría justificarse porque quizás se empleó en poblaciones con IR grave y con mayor riesgo de hemorragia (ambas con mayor tasa de mortalidad), aunque el índice de Charlson fue menor en este grupo. Parece más lógico pensar que simplemente estamos confirmando los datos del estudio de Samama que concluye que la dosis de 20 mg es ineficaz.



Paradójicamente los pacientes tratados con dosis mayores (>40 mg) presentaron mayor incidencia de TEP comparados con el grupo principal de 40 mg y esta diferencia fue estadísticamente significativa; en cambio, la mortalidad fue similar en ambos grupos pero con mayor tendencia al grupo de mayor dosis. Este aumento de TEP podría deberse a que el clínico prescribió dosis profilácticas ante situaciones en las que deberían haber sido de tratamiento o en situaciones no controladas. Luego estos resultados parecen indicar que la utilización de dosis intermedias entre profilaxis (40 mg/24h) y tratamiento (1 mg/kg/12 h) no obtienen buenos resultados.

Consecuentemente la mortalidad fue mayor en el subgrupo de pacientes con 20 mg de enoxaparina respecto a los tratados con 40 mg e igual en los pacientes con dosis >40mg a los de 40 mg. Este hecho refuerza nuestra explicación sobre las características especiales del grupo de pacientes con 20 mg, si bien sería importante poder identificar los factores de riesgo asociados al incremento de las complicaciones hemorrágicas así como de la mayor mortalidad que presentan.

El grupo principal con 40 mg es el que obtiene mejores resultados con menor TEP que el grupo tratado con >40 mg y con menor mortalidad que el de 20 mg. Por tanto, no seguir la recomendación de emplear dosis de 40 mg entraña riesgos y debe de hacerse sólo en casos individualizados.

En resumen la dosis estándar (40 mg) es la más efectiva y las dosis inferiores o superiores a ésta, utilizadas en poblaciones específicas, obtienen resultados peores.

Será objetivo de estudios futuros analizar los motivos de la mayor incidencia de TEP en los grupos con dosis de 20 mg y >40 mg. Así como profundizar en las causas de la mayor mortalidad en el grupo de 20 mg.

En lo relativo al momento de inicio de la prescripción, hemos encontrado que el 80% de los pacientes ingresados inician el tratamiento el primer día de ingreso, mientras que un 20% lo demora hasta el cuarto día. No hemos obtenido una diferencia estadísticamente significativa entre la prescripción tardía de la enoxaparina y el aumento de ETEV, si bien se observa una tendencia de mayores episodios de ETEV con el retraso de la administración de la enoxaparina. De ahí la recomendación que realizan las guías clínicas al uso de prescribir el

tratamiento profiláctico en los primeros días del ingreso cuando existen factores de riesgo. No obstante no hemos encontrado estudios clínicos que determinen la duración óptima del tratamiento profiláctico ni la influencia que puede tener el día de inicio de la prescripción en la aparición de los eventos de ETEV, si bien parece mejor iniciarla lo antes posible.

## ETEV

En el subanálisis de la totalidad de los enfermos con ETEV diagnosticada, según hayan recibido o no profilaxis con enoxaparina, encontramos que fueron mas jóvenes los pacientes con ETEV y sin enoxaparina (66 años) que los tratados con enoxaparina (73 años), lo que pone de manifiesto la importancia de la edad. La media de todos los pacientes del estudio que recibieron o no enoxaparina fue 73 años y 61 años respectivamente, por tanto dentro de los enfermos no tratados la media de edad fue mayor en los que desarrollaron ETEV. Esto nos hace pensar que posiblemente los pacientes no tratados de mayor edad podrían haberse beneficiado de este tratamiento.

Por otro lado, dentro de los pacientes que desarrollaron ETEV no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de episodio tromboembólico ni en la mortalidad aunque se observa una tendencia de mayor mortalidad en el grupo con enoxaparina. Es de interés comentar que sí que hubo diferencias en la estancia media, aunque no significativas, siendo menor (3 días de media) en el grupo tratado con enoxaparina. Debido al corto número de casos en este subanálisis no podemos hacer ninguna conclusión definitiva respecto a estos hallazgos.

La mortalidad de los pacientes con ETEV de nuestro estudio fue alta (18%). Este resultado difiere del publicado recientemente (12%) en un estudio que utiliza como fuente de datos el CMBD del Ministerio de Sanidad y Consumo y el del grupo RIETE<sup>190</sup>. Esta diferencia podría deberse a que nuestros pacientes están mas graves, no podemos confirmar esta hipótesis porque en el estudio no han descrito la gravedad de los pacientes. Sin embargo, nuestros resultados están dentro de rango de otras publicaciones donde la mortalidad de TEP es de 5,5% a un 26 %<sup>1,8,9</sup>.

## Seguridad:

Por las características de nuestro trabajo, al valorar la seguridad del tratamiento, nos hemos centrado exclusivamente en las complicaciones hemorrágicas y trombopénicas puesto que, por un lado consideramos que son las más relevantes en tratamientos cortos durante el ingreso hospitalario, y por otro lado son las que aparecerán codificadas en el informe al alta, que ha sido nuestra fuente de datos. Hemos despreciado otras posibles complicaciones que se producen en tratamientos prolongados como la osteoporosis.

El tamaño de la población en la que se ha evaluado la seguridad a través de complicaciones hemorrágicas es un 10% inferior a la general del estudio, por los criterios de exclusión adicionales, si bien presenta las mismas características. Recordamos que los pacientes con enoxaparina tienen mayor proporción de mujeres, edad y comorbilidad que la no tratada.

En cuanto a la población en la que se analiza la aparición de trombopenias es prácticamente la misma en la que hemos evaluado la efectividad del tratamiento, ya que sólo excluimos 184 pacientes por presentar la trombopenia al ingreso en el hospital.

En principio, sorprende que la incidencia global de complicaciones hemorrágicas fuera mayor en el grupo que no recibió enoxaparina, con diferencia estadísticamente significativa. Como ya hemos comentado, la gravedad de estos pacientes fue menor por lo que no podríamos justificar esta diferencia por el elevado grado de comorbilidad de estos pacientes. Es conocido que el médico tiene temor a la aparición de hemorragias, por lo que no anticoagula cuando sospecha que pueden darse por las características del paciente. Otras justificaciones a este resultado podrían ser que el grupo sin enoxaparina puede llevar otros tratamientos anticoagulantes, así como que el grupo con enoxaparina recibió mayor profilaxis con antiulcerosos (omeprazol, ranitidina). Nuevas líneas de investigación podrían desarrollarse para esclarecer estos resultados.

Cuando analizamos los distintos tipos de hemorragias en ambos grupos, encontramos que estas diferencias se debieron específicamente a la mayor incidencia de HDA, hemorragias urológicas y viscerales en los pacientes sin heparina. La aparición de hemorragias digestivas puede estar relacionada con la prescripción de otros medicamentos como antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos, así como por la no prescripción de omeprazol en los casos

que está indicado para prevenirlas. Puesto que no conocemos el tratamiento concomitante de los pacientes no tenemos respuesta a este hallazgo, lo que si nos parece es que hay otros factores que aumentan el riesgo de sangrado y no son tan temidos como la heparina. Además, probablemente estos pacientes pertenecerían al grupo inicial en los que pudieran estar contraindicadas las HBPM por presentar factores de riesgo de hemorragias.

Dentro de las hemorragias graves, la hemorragia cerebral es la más temida. Incluso con una población de pacientes tan grande como la nuestra (40.349), la incidencia de hemorragias cerebrales no alcanzó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos sin y con enoxaparina en nuestro estudio. Estos resultados confirman que el riesgo de hemorragias del SNC por enoxaparina a dosis profilácticas es muy bajo, como indica en ficha técnica  $<0,01\%$ <sup>157</sup>.

Al comparar nuestros resultados con otros estudios hemos de considerar que la incidencia de complicaciones hemorrágicas encontrada en ensayos clínicos es mayor, puesto que realizan un seguimiento exhaustivo en los pacientes, hecho que no se corresponde con la práctica clínica habitual. En los ensayos clínicos pivotaes MEDENOX, PREVENT y ARTEMIS<sup>16,17,18</sup> la incidencia total de hemorragias encontrada en el grupo con anticoagulante varía ampliamente, entre un 1,52% a un 13,4% y en los grupos control entre un 0,71% a un 8,6%; y es especialmente alta en el estudio MEDENOX. En el análisis específico de las hemorragias mayores en estos ensayos no encuentran diferencias estadísticamente significativas.

En el metanálisis<sup>191</sup> publicado sobre profilaxis anticoagulante para prevenir la ETEV en pacientes médicos los resultados confirman que no existe diferencia estadísticamente significativa en la tasa de complicaciones hemorrágicas entre grupos tratados y no tratados, siendo la incidencia de un sangrado mayor de 0,58% en los tratados frente a un 0,44% de los que no recibieron profilaxis RR: 1,32 [IC 95%, 0,73 a 2,37]. No podemos obviar que otros estudios demuestran que en los pacientes que reciben HBPM a dosis terapéuticas si aumenta el riesgo de sangrado mayor extracraneal OR, 2,17 [IC 95%, 1,10 a 4,28 ]<sup>192</sup>.

Considerando que en nuestro trabajo las hemorragias menores recogidas son pocas, como demuestra la muy baja incidencia de hemorragias cutáneas, ya que no suelen codificarse en el informe de alta; nuestro valores probablemente los podríamos comparar con los de

hemorragias mayores, estando dentro de los intervalos anteriores (1,1% grupo de enoxaparina, 1,38% grupo sin tratamiento).

Especial mención ha de realizarse a las hemorragias del SNC por la gravedad que implican. No podemos compararnos con los resultados encontrados en los estudios anteriores dado que no especifican el tipo de hemorragias mayores excepto en el metanálisis publicado sobre estudios en el Síndrome Isquémico Agudo<sup>192</sup> en el que no encontró diferencias estadísticamente significativas en hemorragias intracraneales sintomáticas.

La tasa de complicaciones hemorrágicas en función de la dosis empleada no presentó diferencias significativas al realizar la comparación entre los grupos de 20 mg y 40 mg, ni entre los grupos de 40 mg y >40 mg. En un principio nos resulta llamativo que en el subgrupo de pacientes con dosis bajas la incidencia de hemorragias, aunque no significativa, es algo superior a la de 40 mg cuando parece que estas complicaciones son dosis dependientes por lo que cabría esperar que fuera menor, si bien conocemos que el médico prescribió dosis bajas en una selección de pacientes. En otros estudios aleatorizados los resultados son contrarios a los nuestros, presentando menor incidencia de hemorragias con dosis de 20 mg, si bien tienen criterios de exclusión de pacientes que nosotros no presentamos y los grupos con y sin tratamiento son homogéneos<sup>16</sup>. Por tanto, la justificación de los resultados la encontraríamos en que los pacientes que reciben estas dosis, no es porque presenten bajo riesgo de ETEV, sino porque suelen pertenecer a poblaciones especiales de riesgo. En cuanto a los pacientes con dosis altas de enoxaparina observamos una mayor tendencia a presentar hemorragias, aunque no se alcanzó significación estadística, probablemente por el reducido número de éste grupo.

Las diferencias encontradas en los pacientes con enoxaparina y que presentaron complicaciones hemorrágicas respecto a los que con enoxaparina no las presentaron fueron: mayor edad con una diferencia de casi 4 años y mayor índice de Charlson. Por tanto, consideraremos que son dos factores de riesgo de presentar hemorragias. Este hallazgo es importante dado que si bien es conocida la edad avanzada como factor de riesgo basal para presentar ETEV, no está estudiada como factor de riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes con enoxaparina. Por otro lado cabe reseñar que los pacientes con enoxaparina y complicaciones hemorrágicas presentaron peor pronóstico en cuanto a morbimortalidad, presentando mayor incidencia de ETEV, hemorragia y trombopenia y mortalidad.

En cuanto a la segunda variable de seguridad, el número de trombopenias diagnosticadas es muy bajo, y fue igual en ambos grupos. Al comparar la incidencia con la literatura científica los resultados en los ensayos clínicos son mayores tanto en el grupo placebo como en el tratamiento oscilando de un 0,54% a 3,2% en los pacientes con HBPM y de 0,44 a 3,6% en los que reciben placebo; al igual que en nuestro estudio, no se encontraron diferencias entre los grupos comparados. La menor incidencia de trombopenias que hemos encontrado podría deberse a que en la práctica clínica habitual solo se diagnostican las trombocitopenias graves, sin embargo en los ensayos clínicos la definición de trombopenias es más estricta (en el de Samama y col es la reducción del recuento de plaquetas de al menos un 30% respecto al análisis basal o el recuento menor a 100.000 plaquetas considerando severa menor de 50.000).

Todos los casos de trombopenias diagnosticados han sido en pacientes con dosis de 40 mg, aunque este dato no es relevante dada la baja incidencia que ha presentado. No hemos podido establecer ninguna correlación con las diferentes dosis.

Los EC no son estudios para conocer la incidencia de las reacciones adversas poco frecuentes y por el contrario, los estudios observacionales en grandes poblaciones de pacientes son más adecuados para este objetivo. Por ello pensábamos que nuestros resultados podrían aportar una información muy relevante en cuanto al conocimiento de las trombocitopenias producidas en los pacientes con enoxaparina, si bien al contrario de lo que cabría esperar la incidencia es similar entre los pacientes que reciben o no enoxaparina. Por otro lado somos conscientes de la limitación del diseño del estudio al no recoger las trombopenias moderadas transitorias que, por otro lado son las más frecuentes (1-10%)<sup>157</sup>, puesto que los médicos no las consideran con relevancia clínica. Consecuentemente y según los resultados obtenidos, parece que la frecuencia de trombocitopenias graves inducidas por enoxaparina a dosis profilácticas es muy baja.

En el análisis de seguridad que hicimos en los subgrupos de pacientes con enoxaparina según desarrollaran ETEV o no, para conocer problemas adicionales a la enfermedad, encontramos mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas y trombocitopenias con diferencias significativas en los pacientes con ETEV. Este hecho podría deberse a que los pacientes con ETEV reciben dosis mayores dosis de enoxaparina (1mg/kg/12 h) para tratar esta patología y

por tanto según hemos comentado anteriormente hay correlación entre el riesgo de sangrado y las dosis de HBPM. Luego nuestros resultados son superponibles con este hecho.

Por otro lado en el análisis de mortalidad queremos destacar que la mayor tasa fue en los pacientes diagnosticados de ETEV, especialmente en los que recibieron tratamiento con enoxaparina (pacientes mayores y más graves) así como en los que presentaron problemas de seguridad (complicaciones hemorrágicas y trombopenias). Este resultado vuelve a confirmar la validez de nuestro trabajo.

Por último, cuando analizamos a los pacientes con enoxaparina diferenciando aquellos que habían sufrido ETEV de los que no, para conocer si los pacientes con ETEV podían tener problemas de seguridad adicionales encontramos en cuanto a las características de las poblaciones que la media de edad era la misma en ambos grupos. En cuanto a los pacientes con ETEV, aparte de duplicar la tasa de mortalidad como era esperable aunque sin diferencia significativa, sí observamos que incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas en 5 veces así como el de trombopenias y esto se traduce en que casi se duplica la estancia media en estos enfermos. Cabe destacar que los pacientes con ETEV presentan mayor gravedad, si bien no se alcanza diferencia significativa. Posiblemente se deba a que no hay muestra suficiente.

#### Estancia media

La estancia media fue significativamente mayor en los pacientes con ETEV, complicaciones hemorrágicas y trombopenias. Posiblemente la estancia media obtenida en este trabajo sea mayor a la de otros estudios epidemiológicos ya que hemos excluido los pacientes cuyo motivo del ingreso fue la ETEV, en los que la estancia media será menor ya que no es una complicación durante el ingreso que hace que lo prolongue. La estancia media del TEP y la TVP calculada en los hospitales de la Comunidad de Madrid<sup>172</sup> a partir de la clasificación de GRDs (11,14 días y 5,49 días respectivamente) es muy inferior a la nuestra hecho que se justifica porque se refieren a GRDs cuyo motivo del ingreso es la ETEV. Sin embargo, en el nuestro es una complicación que sucede durante la hospitalización, por lo que se prolonga la estancia hospitalaria.

## Fuentes de información

En este estudio se utilizó la base de datos administrativa CMBD como fuente de información. En los últimos años al disponer de bases de datos con información clínica muy desarrolladas es que cada vez sea mas frecuente el diseño de estudios con bases de datos para conocer los resultados médicos en el cuidado del paciente. Por tanto podemos llevar a cabo investigaciones con nuestra población de pacientes abarcando la totalidad de ella, lo que hace unos años era algo impensable. De este modo se complementan las investigaciones más estrictas como ensayos clínicos.

A su vez, los estudios con bases de datos poseen inferencias propias que podrían sesgar los resultados del trabajo, como serían aquellos aspectos relacionados con la severidad de la enfermedad y las condiciones de comorbilidad de los pacientes. Por ello es necesario aplicar un índice de comorbilidad para reducir este sesgo. Existen diferentes índices de morbilidad como el de the Cumulative Illnes Rating Scala (CIRS), índice de Charlson y el índice funcional de comorbilidad. Estos índices se han comparado en diferentes estudios como predictores de calidad de vida o de supervivencia y mortalidad durante la estancia hospitalaria junto con la edad <sup>193,194</sup>. A su vez está demostrado que incluir medidas de comorbilidad aporta información adicional a la edad para predecir la estancia y supervivencia en el hospital.

De los índices definidos, frecuentemente se emplea en este tipo de estudios el de Charlson puesto que está validado con bases de datos administrativas, para lo que se adaptó a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC), además es el índice que provee mejor información respecto al resultado de mortalidad <sup>195,196,194,197</sup>. Por todo ello hemos empleado el índice de Charlson como variable de ajuste del modelo multivariable como indicador de comorbilidad en este estudio, junto con la edad y sexo.

## Investigación epidemiológica en España

En España en el año 2001 se crea el grupo Enfermedad Tromboembólica Medicina Interna-SEMI (RIETE) <sup>198</sup> que ha desarrollado un registro nacional de pacientes con tromboembolismo venoso agudo sintomático y confirmado objetivamente y a través del cual realizan estudios epidemiológicos sobre esta patología. No obstante consideramos que



estudios epidemiológicos locales como el nuestro que aporta información específica de la población del área 3, puesto que puede hacer diferencias en las características poblacionales, suponen un incremento importante del conocimiento.

Guijarro y col.<sup>190</sup> han comparado los resultados del registro RIETE con el CMBD del Ministerio de Sanidad para validar su información. Para ello comparan 8.053 pacientes del registro con 87.733 pacientes del CMBD. No encuentran diferencias en las características de edad, sexo y presentaciones clínicas de los pacientes, así como en la mortalidad producida por TEP confirmado con pruebas diagnósticas objetivas. Este estudio pone de manifiesto la validez de la información obtenida a partir de bases de datos administrativas, como es la nuestra, para los estudios de investigación. Por otro lado en cuanto al número de pacientes cabe destacar que nuestra población es de 40.849 de la cual presentan ETEV 211 episodios.

Los datos epidemiológicos de ETEV aportados recientemente por Guijarro y col.<sup>181</sup> muestran que la ETEV sigue siendo un problema de salud en España. La tasa que obtienen en 2005 de diagnósticos al alta hospitalaria es de 103/100.000 habitantes en el año 2005 y la estiman en 154/100.000 habitantes al considerar pacientes hospitalizados y no. Así mismo, ratifican la elevada mortalidad asociada a la ETEV (11,6% en ingresos por TEP y un 2,3% en ingresos por TVP), a pesar de los tratamientos tromboprolifáticos. Esta mortalidad no podemos compararla con la de nuestro trabajo, puesto que excluimos los ingresos causados por ETEV.

#### Actualización de recomendaciones

Por último, en la actualización de las guías de práctica clínica del ACCP de junio de 2008<sup>50</sup> de gran impacto mundial, las recomendaciones de la tromboprolifaxis de los pacientes médicos son las mismas que en las de hace 4 años<sup>13</sup>, excepto en la recomendación de tromboprolifaxis mecánica cuando esta contraindicado la tromboprolifaxis (Grado 1A) que el nivel de evidencia es mayor. Consecuentemente la problemática que planteábamos en la justificación de este trabajo en cuanto a los grupos de pacientes excluidos en los estudios de investigación y que son habituales en la clínica, sigue sin resolverse y continúa siendo complejo de estratificar el riesgo de desarrollar ETEV al presentarse frecuentemente varios factores de riesgo. Por esto es necesario seguir fomentando la investigación.

## Estudio económico

Hoy en día la hospitalización supone un consumo de recursos importante para el sistema de salud, por ello la tendencia actual es disminuir la estancia de los pacientes para reducir costes. Así mismo, con frecuencia se realizan estudios farmacoeconómicos para determinar si los tratamientos empleados son costo-efectivos. En este sentido nosotros hemos realizado un estudio económico básico, sin desarrollar modelos farmacoeconómicos complejos y nuestros resultados demuestran que el coste de este tratamiento es muy bajo ya que supone un coste mínimo incremental sobre el coste total del ingreso hospitalario del paciente. Si consideramos que el coste de la enoxaparina en 2009 es menor, al de hace 3 años, estos resultados trasladándolos a la actualidad son aún más favorables.

Son varios los estudios farmacoeconómicos llevados a cabo en pacientes médicos que han concluido que la tromboprofilaxis con HNF y HBPM es una estrategia eficiente<sup>199,200,201,202,203</sup>. Deitelzweig y col.<sup>204</sup> identifican a la enoxaparina, frente a HNF o no recibir tromboprofilaxis, como la opción más favorable en pacientes médicos de alto riesgo. Estos estudios se han realizado en EEUU, Canadá, Inglaterra y Francia, por lo que no serían totalmente superponibles al sistema sanitario español, aunque sí extrapolables. Como cabría de esperar, un estudio español, de coste efectividad con enoxaparina, obtiene resultados a favor en cuanto a beneficios clínicos (según el EC MEDENOX) y económicos tanto a corto como a largo plazo<sup>205</sup>.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio está sujeto a las limitaciones relacionadas con la obtención retrospectiva de datos a partir de bases de datos administrativas. Inicialmente identificamos los pacientes a través del CMBD donde figuraba la codificación de los diagnósticos según la clasificación CIE-9-MC obtenida a través de los diagnósticos emitidos por el médico responsable en el informe de alta informatizado. En consecuencia podría producir errores por la falta de codificación de diagnósticos del informe de alta al CMBD. Por otro lado la información del tratamiento farmacológico se extrae de las aplicaciones informáticas en las que figuraba el perfil farmacoterapéutico del paciente elaborado al transcribir la prescripción médica manual. Por tanto podría producirse errores en esta transcripción. No obstante estas limitaciones ocurren de la misma manera para los dos grupos de pacientes con y sin tromboprolifaxis, por lo que estaría balanceado en los resultados del estudio.

Desafortunadamente hay situaciones y factores importantes que no están incluidos en el CMBD como son: el peso, movilidad del paciente, accesos a vías centrales por lo que no se han evaluado. Además, no hemos tenido en cuenta los tratamientos concomitantes que podrían afectar tanto a las variables de efectividad como de seguridad, como es el caso del tratamiento anticoagulante con acenocumarol, por lo que los pacientes con este medicamento como único tratamiento anticoagulante se incluyeron en el grupo de no profilaxis; por tanto en este aspecto penalizamos negativamente al grupo de tromboprolifaxis en los resultados del estudio. Otros tratamientos son: antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos; que pueden interferir en las complicaciones hemorrágicas.

Otra limitación potencial sería que algunos episodios podrían tener ETEV previa al ingreso y que se manifieste en éste independientemente del grupo del estudio. No se han tenido en cuenta los reingresos, por lo que la ETEV podría ser consecuencia del ingreso previo.

Por la gran cantidad de pacientes incluidos no hemos analizado los diagnósticos ni identificado los grupos de riesgo por la gran complejidad que supondría en el diseño del trabajo. Podríamos haber obtenido información del servicio clínico al que pertenece el paciente, si bien en nuestro hospital no hay criterios definidos de diagnósticos de ingreso por servicio por lo cual una misma patología puede estar en servicios diferentes, como es el caso

de insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria, cáncer, etc.; por tanto la estratificación por servicios no aporta información relevante.

El hecho de haber definido pacientes con tratamiento profiláctico aquellos que reciben al menos una dosis de enoxaparina durante los cuatro primeros días del ingreso implica que los pacientes que inician la profilaxis con enoxaparina el quinto día están incluidos en el grupo sin tratamiento, así como los que tan solo reciben una dosis en los primeros cuatro días están en el grupo con profilaxis.

En resumen, cabe destacar que hemos penalizado al grupo con tromboprofilaxis por varios motivos:

- Los enfermos que podían ya tener la ETEV y no se descubrió al ingreso, se han clasificado como fracaso de la tromboprofilaxis durante el ingreso.
- Se ha considerado que no recibían profilaxis, los que lo hacían a partir del cuarto día.
- Los pacientes que solo recibieron una dosis en los primeros cuatro días se han encuadrado en el grupo de profilaxis.

En balance nosotros creemos que este estudio de investigación supera en gran medida las limitaciones que tiene. Por tanto, consideramos que nuestros resultados son relevantes y que la importancia de nuestro estudio radica en que hemos analizado el tratamiento tromboprofiláctico con enoxaparina en la totalidad de los pacientes tratados en el hospital, por lo que conocemos su efectividad y seguridad. Consecuentemente, podremos comparar nuestros hallazgos con los de otros trabajos realizados para conocer si se aproximan bien, a los resultados de eficacia obtenidos en ensayos clínicos o a los resultados de efectividad aportados por otros estudios epidemiológicos.

## **7.-CONCLUSIONES**

## 7.- CONCLUSIONES

De los resultados de nuestro trabajo en el que evaluamos la efectividad y seguridad de la enoxaparina para la profilaxis de ETEV en una gran población de pacientes ingresados en las áreas médicas del hospital y en el que se obtiene la información de bases de datos administrativas, se concluye que:

1. El tratamiento trombotrófico con enoxaparina en los pacientes médicos no seleccionados, es efectivo en prevenir la Enfermedad Tromboembólica Sintomática durante el ingreso y en reducir la mortalidad.
2. En la práctica clínica habitual la prescripción de enoxaparina para profilaxis de ETEV es mayoritariamente de 40 mg subcutánea al día y es la más efectiva en prevenir la ETEV y reducir la mortalidad. Los pacientes que reciben trombotrófico a dosis bajas de enoxaparina 20 mg presentan mayor mortalidad y una tendencia de mayor riesgo de ETEV que los tratados con dosis estándar. Igualmente, los pacientes en los que se aumenta la dosis profiláctica, no obtienen mejores resultados.
3. Al retrasar la administración de la heparina durante el ingreso se observa una tendencia a presentar mayor riesgo de desarrollar Enfermedad Tromboembólica Venosa, especialmente en el cuarto día.
4. La enoxaparina prescrita a dosis profilácticas es segura dado que no incrementa el riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas graves ni trombopenias, evaluadas en una gran población de pacientes según la práctica clínica habitual. Se observa una ligera tendencia a mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas a nivel del Sistema Nervioso Central, aunque no es significativa.
5. La seguridad de la enoxaparina a diferentes dosis es similar aunque hay mayor tendencia de complicaciones hemorrágicas con las dosis mayores, sin alcanzar significación estadística posiblemente por no tener la muestra suficiente.
6. El tratamiento trombotrófico supone un coste incremental muy bajo sobre el coste total del ingreso del paciente, por lo que se considera un tratamiento muy eficiente.

La contribución de este estudio de investigación para las bases del conocimiento científico existentes, se podrían resumir en que la tromboprofilaxis con enoxaparina en pacientes hospitalizados con patología médica aguda, además de reducir la incidencia de ETEV, reduce la mortalidad y es segura.

## **8.-BIBLIOGRAFÍA**



**8.- BIBLIOGRAFÍA**

- 
- <sup>1</sup> White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:I-4-I-8.
- <sup>2</sup> Silvestein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WN, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158:585-93.
- <sup>3</sup> Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;108:978-81.
- <sup>4</sup> Cushman M, Tsai A, Heckbert SR, et al. Incidences rates, case fatality, and recurrente rates of deep vein trombosis and pulmonary embolus: the Longitudinal Investigation os Thromboembolism Etiology (LITE). *Thromb Haemost*. 2001;86 Supl 1:OC2349. Abstract.
- <sup>5</sup> Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes alter hospitalization for deep venous trombosis or pulmonar embolism. *Thromb Haemost*. 2002;88:407-14.
- <sup>6</sup> Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:I-22-I-30.
- <sup>7</sup> Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:I-9-I-16.
- <sup>8</sup> Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet*.1960;1:1309-12.
- <sup>9</sup> Baglin TP, White K, Charles A. fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol*. 1997;50:609-18.
- <sup>10</sup> Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein trombosis?. *J R Soc Med*. 1989;82:203-5.
- <sup>11</sup> Haas SK. Venous thromboembolic risk and its prevention in hospitalizad medical patients. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28:577-84.
- <sup>12</sup> Comité de Redacción de los Protocolos. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica (I). Profilaxis y tratamiento de la trombosis y del tromboembolismo pulmonar. *Med Clin*. 1994;103:222-28.
- <sup>13</sup> Geerts WH, Pineo GF, Bergqvist D et al. Prevention of venous Thromboembolism: The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. *Chest* 2004;126 Supl 1:338-400.
- <sup>14</sup> Alonso C, Medrano FJ, Romero A, Villar E, Calderón E, Marín I y col. Guía PRETEMED 2003. Guía de profilaxis de enfermedad tromboembólica en patología médica. Córdoba: SADEMI; 2003.

- 
- <sup>15</sup> Alonso C, Calderón E, Gómez R et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Guía PRETEMED 2007. 2ª edic.
- <sup>16</sup> Samara MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999;341:793-800.
- <sup>17</sup> Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie A et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *Circulation.* 2004;110:874-79.
- <sup>18</sup> Cohen AT, Davison BL, Gallus AS et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332:325-9.
- <sup>19</sup> Francis CH. Profilaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *N Engl J Med.* 2007;356:1438-44.
- <sup>20</sup> Becker RC, Dintel DJ, Green D. *Antithrombotic Therapy.* 4ª ed. NY: Profesional Communications, Inc;2006. p.15-23.
- <sup>21</sup> Virchow RLK. *Thrombosis and Emboli.* Matzdorff AC, Bell ER, trans. Canton, Oh: Science History Publications; 1998:234.
- <sup>22</sup> Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2008;358:1037-52.
- <sup>23</sup> Deloughery TG. *Trombosis y hemostasia.* 1ª ed. Barcelona:EDIKA MED;2001. p.2-3.
- <sup>24</sup> Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Tissue factor activity and function in blood coagulation. *Thromb Res.* 2008;122 Supl 1:42-6.
- <sup>25</sup> Castoldi E, Hackeng TM. Regulation of coagulation by protein S. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:529-36.
- <sup>26</sup> Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964;145:1310-2.
- <sup>27</sup> MacFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature.* 1964;202:498-9.
- <sup>28</sup> Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:958-65.
- <sup>29</sup> Del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, López JA. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood.* 2005;106:1604-11.

- 
- <sup>30</sup> Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang JY, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia*. 1998;4:331-34.
- <sup>31</sup> Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:17-25.
- <sup>32</sup> Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1217-9.
- <sup>33</sup> Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J med* 1992; 326:800-6.
- <sup>34</sup> Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New Antithrombotic Drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133 Supl 1;234-56.
- <sup>35</sup> Bronze GJ. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Hemost*. 1995;74:90-3.
- <sup>36</sup> Weitz JI, Hirsh J, Samama M. New Anticoagulant Drugs. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126 Supl 1:265-86.
- <sup>37</sup> de Agostini AI, Watkins SC, Slayter HSHoury Youssoufian H, Rosenberg RD. Localization of anticoagulant active heparan sulfate proteoglycans in vascular endothelium: antithrombin binding on cultured endothelial cells and perfused rat aorta. *J Cell Biol*. 1990;111:1293-1304.
- <sup>38</sup> Esmon CT, Xu J, Gu JM, Qu D, Laszik Z, Ferrell G. Endothelial protein C receptor. *Thromb Haemost*. 1999;82:259-70.
- <sup>39</sup> Esmon CT, Ding W, Yasuhiro K, Gu JM, Ferrell G, Regan LM et al. The protein C pathway: new insights. *Thromb Haemost*. 1997;78:70-4.
- <sup>40</sup> Collen D. The plasminogen (fibrinolytic) system. *Thromb Haemost*. 1999; 82:259-70 .
- <sup>41</sup> Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2511-18.
- <sup>42</sup> Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem*. 1996;271:16603-8.
- <sup>43</sup> Walker JB, Bajzar L. Complete inhibition of fibrinolysis by sustained carboxypeptidase B activity: the role and requirement of plasmin inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1257-64.
- <sup>44</sup> Virchow, RLK Cellular pathology as based upon physiological and pathohistology. 7th American ed. 1860, 236 New York, NY. Chance F, DeWitt RM.

- 
- <sup>45</sup> Selby R, Geerts W, Ofosu FA Hypercoagulability after trauma: Hemostatic changes and relationship to venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2008 Nov 28. Abstract.
- <sup>46</sup> Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2001;119 Supl 1:132-75.
- <sup>47</sup> Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 1988;318:1162-73
- <sup>48</sup> Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B. Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66:194-201.
- <sup>49</sup> Anderson FA Jr, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg.* 1992;16:707-14.
- <sup>50</sup> Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen M et al. Prevention of venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008;133 Supl 1:381-453.
- <sup>51</sup> Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med.* 1997;157:1665-70.
- <sup>52</sup> Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG and Goldhaber SZ for the PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost.* 2005;93: 76-9.
- <sup>53</sup> Printen KJ, Millar EV, Mason EE et al. Venous thromboembolism in the morbidly obese. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;147:63-4.
- <sup>54</sup> Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factor for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809-15.
- <sup>55</sup> Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surg.* 1957;45:209-36.
- <sup>56</sup> Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:104-10.
- <sup>57</sup> Samama MM. Epidemiology of risk factors of deep venous thrombosis in medical patients: the SIRIUS study. *Arch Intern Med.* 2000;160:3415-20.

- 
- <sup>58</sup> Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thrombembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002;65:187-96.
- <sup>59</sup> Lowe G, Woodward M, Vessey M, et al. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years. Relationships to hormone replacement therapy. *Thromb Haemost*. 2000;83:530-5.
- <sup>60</sup> 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;136:680-90.
- <sup>61</sup> Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1371-88.
- <sup>62</sup> Cuzick J, Forbes J, Edwards R et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. 2002;360:817-24.
- <sup>63</sup> Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thrombembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2008;99:338-42.
- <sup>64</sup> Onitilo AA, McCarty CA, Wilke RA, Estrogen receptor genotype is associated with risk of venous thromboembolism during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115:643-50.
- <sup>65</sup> Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*. 1965;13:516-30.
- <sup>66</sup> Clayton RA, Gaston P, Watts AC, Howie CR. Thromboembolic disease after total knee replacement: experience of 5100 cases. *Knee*. 2009;16:18-21.
- <sup>67</sup> Bergquis D, Lowe G. Venous Thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med*. 2002;162:2173-76.
- <sup>68</sup> Geerts WH, Jay RM, Code KI et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1994;331:1601-6.
- <sup>69</sup> Saphener T, Torney DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patient who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1991;9:286-94.
- <sup>70</sup> Pritchard KI, Paterson AH, Fine S, Paul NA, Zee B, Shepherd LE et al. Randomized trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy added to tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Breast Cancer Site Group. J Clin Oncol*. 1997;15:2302-11.

- 
- <sup>71</sup> Schuurman B, den Heijer M, Nijs AM. Thrombosis prophylaxis in hospitalised medical patients: does prophylaxis in all patients make sense?. *Neth J Med.* 2000;56:171-6.
- <sup>72</sup> Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1245-8.
- <sup>73</sup> Rahr HB, Serensen JV. Venous thromboembolism and cancer. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1992;3:451-60.
- <sup>74</sup> 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; 78:285-91.
- <sup>75</sup> Lyman GH, Khorana AA, Falange AK, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5490-505.
- <sup>76</sup> Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer Invest.* 2009;27 Suppl 1:63-74.
- <sup>77</sup> Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:2277-85.
- <sup>78</sup> Herkner H, Thoennissen J, Nikfardjam M, Koreny M, Laggner AN, Müllner M. Short versus prolonged bed rest after uncomplicated acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:775-81.
- <sup>79</sup> Alikhan R, Cohen AT, Combe S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004;164:963-8.
- <sup>80</sup> Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2000;31:1770-8.
- <sup>81</sup> Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003;82:364-9.
- <sup>82</sup> Gärdlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of atal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Lancet.* 1996;347:1357-61.
- <sup>83</sup> Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:708-14.

- 
- <sup>84</sup> Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299:914-24.
- <sup>85</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a las epoetinas: nuevas recomendaciones de uso. 26 de junio 2008. De <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/epoetina-junio08.htm>.
- <sup>86</sup> 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: 542-8.
- <sup>87</sup> Gould JR, Groshong Catéter-Associated subclavian venous thrombosis. *Am J Med* 1993; 95:419-23.
- <sup>88</sup> Stein PD, Goldman J, Matta F, Yaekoub AY Diabetes Mellitus and Risk of Venous Thromboembolism. *Am J Med Sci*. 2009;337:259-26.
- <sup>89</sup> Nicolaidis AN, Kakkar VV, Field ES et al. The origin of deep vein thrombosis, a venographic study. *Br J Radiol*. 1971;44:653-63.
- <sup>90</sup> Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358:1037-52.
- <sup>91</sup> Cogo A, Lensin AWA, Pradoni P y col. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep-vein thrombosis: implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med*. 1993;153:2777-80.
- <sup>92</sup> Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Few predictor of massive deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2005;94:986-90.
- <sup>93</sup> Joffe HV, Kucher N, Tapson VF y Goldhaber. Few predictors of massive deep vein thrombois. *Thromb Haemost*. 2005;94:986-90.
- <sup>94</sup> Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002;122:1440-56.
- <sup>95</sup> Moster KM, Fedullo PF, LittleJhon JK y col. Frequent asintomático pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;27:223-225.
- <sup>96</sup> Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR y col. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulación versus no anticoagulation. *J Intern Med*. 1994;235:457-61.
- <sup>97</sup> Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) *Lancet*. 1999;353:1386-9.

- 
- <sup>98</sup> Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;108:978-81.
- <sup>99</sup> Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJ. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2008;6:2075-81.
- <sup>100</sup> Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-64.
- <sup>101</sup> Cohen AT, Agnelli G, Anderson A, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.
- <sup>102</sup> O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, et al. Émbolos pulmonares no sospechados en pacientes oncológicos: correlaciones clínicas e importancia. *J Clin Oncol*. 2007;9:55-60.
- <sup>103</sup> Goldhaber SZ, Visni L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary E Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-89.
- <sup>104</sup> Giannitis e, Muller-Bardorff, Kurowski V y col. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102:211-217.
- <sup>105</sup> Dalen JE. Pulmonary Embolism: What Have We Learned Since Virchow?. *Chest*. 2002;122:1801-17.
- <sup>106</sup> Keason C. Duration of therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med*. 2003;24:63-72.
- <sup>107</sup> Douketis JD, Kearon C, Bates S, duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*. 1998;279:458-62.
- <sup>108</sup> Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost*. 2005;93:76-9.
- <sup>109</sup> Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*. 1989;82:203-5.
- <sup>110</sup> Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years *BMJ*. 1991;302:709-11.
- <sup>111</sup> Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients *J Clin Pathol*. 1997;50:609-10.
- <sup>112</sup> 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;146:278-288.



- 
- <sup>113</sup> Muñoz-Rodríguez FJ. Diagnóstico de la trombosis venosa profunda. En: *Protocolos Enfermedad Tromboembólica Venosa*. SEMI; 2004 p. 13-21.
- <sup>114</sup> Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med*. 2004;116:291-9.
- <sup>115</sup> Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Eng J Med*. 2008;358:1037-52.
- <sup>116</sup> Wells PS, Anderson DR, Bormanis J y col. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999;81:493-7.
- <sup>117</sup> Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein-thrombosis. *N Eng J Med* 2003;349:1127-35.
- <sup>118</sup> Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V. Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *J Thromb Haemost*. 2003;1:645-51.
- <sup>119</sup> Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *Med J Aust*. 2005;182:476-81.
- <sup>120</sup> Páramo JA, Rúa de Gaona E, García R, Rodríguez P, Lecumberri R. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Rev Med Univ Navara*. 2007;51:13-7.
- <sup>121</sup> DeLoughery TG. Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. *Trombosis y Hemostasia*. Barcelona EDIKA MED 2001. p.131-48.
- <sup>122</sup> Wells PS, David R. Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C y col. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1227-35.
- <sup>123</sup> Goodacre S, Stevenson M, Wailoo A, Sampson F, Sutton AJ, Thomas S. How should we diagnose suspected deep-vein thrombosis?. *QJM*. 2006;99:377-88.
- <sup>124</sup> Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2001;110:33-40.
- <sup>125</sup> Blann AD, Lip GYH. Venous thromboembolism. *BMJ*. 2006;332:215-19.
- <sup>126</sup> Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 1998;339:93-104.
- <sup>127</sup> Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:589-602.

- 
- <sup>128</sup> Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY y col. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:812-21.
- <sup>129</sup> Wells PS, Anderson DR, Roger M y col. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135:98-107.
- <sup>130</sup> Clemens S, Beeper KV. Newer modalities for detection of pulmonary emboli. *Am J Med.* 2007; 120 Supl 1:2-12.
- <sup>131</sup> Goodman L. CT diagnosis of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Radiographics.* 2000;20:1201-5.
- <sup>132</sup> Fraser J, Anderson D. deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radiology.* 1999;211:9-24.
- <sup>133</sup> Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317-27.
- <sup>134</sup> Ficha Técnica Aldocumar. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisión mayo 2001.
- <sup>135</sup> Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, Epnat M, Decousus H, Cucherat M. Prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *J Thromb Haemostas.* 2004; 128:291-302.
- <sup>136</sup> Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765-75.
- <sup>137</sup> Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:31-9.
- <sup>138</sup> Lassen MR, Ageno W, Borris LC. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776-86.
- <sup>139</sup> Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Thromb Haemost.* 2007 ;5:2178-85.
- <sup>140</sup> Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007; 370: 949-56.
- <sup>141</sup> Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2368-75.

- 
- <sup>142</sup> Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AGN. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *Engl J Med.* 2001;345:1298-304.
- <sup>143</sup> Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med.* 2001;345:1305-10.
- <sup>144</sup> Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Granger CB, Budaj A ET AL. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. *N Engl J Med.* 2006;354:1464-1476.
- <sup>145</sup> Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB et al. OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006; 295:1519-30.
- <sup>146</sup> Malean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol.* 1916;41:250-7.
- <sup>147</sup> Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med.* 1991;324:1565-74.
- <sup>148</sup> Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED y col. The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. *Am J Physiol.* 1939;125:683-7.
- <sup>149</sup> Abildgaard U. Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1968;21:89-91.
- <sup>150</sup> Hirsh J, Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:188-203.
- <sup>151</sup> Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1973;288:545-51.
- <sup>152</sup> Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J.* 1981;26:115-7.
- <sup>153</sup> Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med.* 1982;10:448-50.
- <sup>154</sup> Kleber FX, Witt CH, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbasch CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J.* 2003;145:614-21.
- <sup>155</sup> Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:1476-86.

- 
- <sup>156</sup> Arepally GM, Ortel TL. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2006;355:809-17.
- <sup>157</sup> Ficha Técnica Clexane amp. Agencia Española del Medicamentos y Productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisión mayo 2007.
- <sup>158</sup> Ficha Técnica Hibor jer. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisión octubre 2004.
- <sup>159</sup> Ficha Técnica Fragmin jer. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisión marzo 2008.
- <sup>160</sup> Ficha Técnica Fraxiparina. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisión agosto 2007.
- <sup>161</sup> Ficha Técnica Innohep. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisión mayo 2007.
- <sup>162</sup> Douketis J, Cook D, Meade M. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study *Arch Intern Med.* 2008;168:1805-12.
- <sup>163</sup> Kucher N, Leizorovicz, Vaitkus PT et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2005;165:341-5.
- <sup>164</sup> DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.* Estados Unidos. Mc Graw Hill; 2005.
- <sup>165</sup> Memoria 2005. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Comunidad de Madrid
- <sup>166</sup> Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying pronostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J chron Dis.* 1987;40:373-83.
- <sup>167</sup> Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica CIE.9.MC. Actualización 4ª edición. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo;2004.
- <sup>168</sup> Decreto 89/1999, de 10 de junio, por el que se regula el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) al Alta Hospitalaria y Cirugía Ambulatoria, en la Comunidad de Madrid.
- <sup>169</sup> Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE 298. 14-12-1999: 43088-099.
- <sup>170</sup> Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE 274. 15-11-2002: 40126-132.

- 
- <sup>171</sup> Ley 13/1995, de 18 de mayo, de Contratos de las Administraciones Públicas. BOE 119. 19-5-1995.
- <sup>172</sup> Coordinación y Gestión Económica-Presupuestaria. Servicio de Gestión Analítica. Resultados de la Gestión Analítica. Periodo: año 2006. Servicio Madrileño de Salud.
- <sup>173</sup> Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med.* 1988 ;318:1728-33.
- <sup>174</sup> Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help in caring for my patients? Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 59-63.
- <sup>175</sup> Cohen AT, Tapson VF, Bergman JF, Goldhaber SZ, Kakkatar AK, Deslandes B et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008;371:387-94.
- <sup>176</sup> Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acute ill medical patients in Canada. *Thromb Res.* 2007;119:145-55.
- <sup>177</sup> Garrido MT, Aguado M, Herrera J, Chaparro I, Ynfante M, de la Rosa JA y col. Adecuación de la utilización de heparinas de bajo peso molecular en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. *Farm Hosp.* 2008;32:261-73.
- <sup>178</sup> Arnold DM, Kahn SR, Shrier I. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism: an evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines. *Chest.* 2001;120:1964-71.
- <sup>179</sup> Rashid ST, Thursz MR, Razvi NA, Voller R, Orchard T, Shlebak AA. Venous thromboprophylaxis in UK medical inpatients. *J R Soc Med.* 2005;98:507-12.
- <sup>180</sup> Ageno W, Squizzato A, Ambrosini F, Dentali F, Marchesi C, Mera V, Steidl L, Venco A. Thrombosis prophylaxis in medical patients: a retrospective review of clinical practice patterns. *Haematologica.* 2002;87:746-50.
- <sup>181</sup> Guijarro R, Montes J, San Román CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin.* 2008;131:2-9.
- <sup>182</sup> Muñoz López de Rodas MC, Serrano Cazorla M, Díaz Vidal L, Cigüenza Gabriel R, Antolín Arias J. Enfermedad tromboembólica venosa: análisis de 239 casos. *An Med Interna.* 2006; 23: 565-568.
- <sup>183</sup> Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet.* 1987;1:523-526.

- 
- <sup>184</sup> Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Ottolander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis*. 1989;19:245-250.
- <sup>185</sup> Sandset PM, Dahl T, Stiris M, Rostad B, Scheel B, Abildgaard U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost*. 1990;16 Supl 1:25-33.
- <sup>186</sup> Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1588-93.
- <sup>187</sup> The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;279:1265-72.
- <sup>188</sup> Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:1476-86.
- <sup>189</sup> Mahé I, Bergmann JF, d' Azéman P, Vaissie JJ, Caulin C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:347-51.
- <sup>190</sup> Guijarro R, Montes J, Sanroman C, Monreal M, for the RIETE Investigators. Venous Thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and RIETE Registry. *Eur J Intern Med*. 2008; 19: 443-6.
- <sup>191</sup> Dental F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-análisis: Anticoagulant Profilaxis to Prevent Symptomatic Venous thromboembolism in Hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007;146:278-88.
- <sup>192</sup> Bath PMW, Iddenden R, Bath FJ. Low-Molecular-Weight Heparins and Heparinoid in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2000;31:1770-8.
- <sup>193</sup> Fortin M, Hudon C, Dubois MF, Almarall J, Lapointe L, Soubhi H. Comparative assessment of different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2005;3:74-80.
- <sup>194</sup> Rochon P, Katz J, Morrow L, McGlinchey-Berroth R, Ahlquist M, Sarkarati M, Minaker K. Comorbid Illness is Associated with Survival and Length of Hospital Stay in Patients with Chronic Disability: A Prospective Comparison of Three Comorbidity Indices. *Med Care*. 1996;34:1093-101.
- <sup>195</sup> Hoore WD, Bouckaert A, Tilquin Ch. Practical Considerations on the use of the Charlson Comorbidity Index with administrative data bases. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1429-33.
- <sup>196</sup> Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:613-9.

---

<sup>197</sup> Ouellette JR, Small DG, Termuhlen PM. Evaluation of Charlson-Age Comorbidity Index as Predictor of Morbidity and Mortality in Patients With Colorectal Carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1061-7.

<sup>198</sup> Grupo RIETE. Disponible en:  
[http://www.fesemi.org/grupos/e\\_tromboembolica/publicaciones/index.php](http://www.fesemi.org/grupos/e_tromboembolica/publicaciones/index.php)

<sup>199</sup> Pechevis M, Detournay B, Pribil C, Fagnani F, Chalanson G. Economic evaluation of enoxaparin vs. placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Value Health*. 2000;3:389-96.

<sup>200</sup> Wade WE, Chisholm MA. Coseffectiveness análisis of deep vein trombosis prophylaxis in internal medicine patients. *Thromb Res*. 1999;94:65-8.

<sup>201</sup> De Lissovoy G, Subedi P. Economic evaluation of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in seriously ill medical patients: a US perspectiva. *Am J Manag Care*. 2002;8:1082-8.

<sup>202</sup> Lamy A, Wang X, Kent R, Smith KM, Gafni A. Economic evaluation of the MEDENOX trial: a Canadian perspective. *Can Respir J*. 2002;9:169-77.

<sup>203</sup> Offord R, Lloyd AC, Anderson P, Bearne A. Economic evaluation of enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Pharm World Sci*. 2004;26:214-20.

<sup>204</sup> Deitelzweig SB, Becker R, Lin J, Benner J. Comparison of the two-year outcomes and costs of prophylaxis in medical patients at risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2008;100:810-20.

<sup>205</sup> Nuijten MJ, Villar FA, Kosa J, Nadipelli V, Rubio-Terres C, Suarez C. Cost-effectiveness of enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients in Spain. *Value Health*. 2003;6:126-36.