

# Evaluación de la utilización de heparinas de bajo peso molecular como profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes de medicina interna

I. VILLAR FERNÁNDEZ, E. URBIETA SANZ, M. ARENERE MENDOZA, G. LÓPEZ LARRAMONA<sup>1</sup>, F. MARCILLA CÓRDOBA<sup>1</sup>, M. J. RABANAQUE HERNÁNDEZ<sup>2</sup>

*Servicio de Farmacia. <sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. <sup>2</sup>Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza*

## Resumen

**Introducción:** Existe suficiente evidencia para recomendar la trombopprofilaxis rutinaria en pacientes médicos con factores de riesgo, siendo las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) la opción más adecuada para realizarla. El objetivo es conocer el grado de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes de medicina interna tratados con HBPM en profilaxis, los hábitos de prescripción y su adecuación al protocolo del hospital, así como detectar la prevalencia de pacientes no tratados con riesgo.

**Material y método:** Estudio descriptivo y prospectivo de 2 meses de duración sobre los pacientes ingresados en medicina interna. Se reclutaron aquellos con prescripción profiláctica de HBPM y se determinó su grado de riesgo de TEV y la dosis de HBPM adecuada, según el "Protocolo de prevención de enfermedad tromboembólica" de nuestro hospital. Paralelamente se analizaron los pacientes no tratados para estimar si eran subsidiarios de profilaxis con HBPM.

**Resultados:** Al 30% de los ingresados se le prescribió una HBPM profiláctica, de los que el 43,5% recibió una prescripción ajustada a su grado de riesgo. Sus factores de riesgo más destacados fueron: edad, encamamiento, HTA, cardiopatía de riesgo, diabetes mellitus, dislipemias y EPOC. El test  $\chi^2_{0,05}$  entre grado de riesgo y HBPM instaurada reveló que no existía asociación. Del grupo de pacientes no tratados, el 72% presentaron un nivel de riesgo moderado o alto.

### Conclusiones:

1. Una gran proporción de los pacientes estudiados presentan nivel considerable de riesgo de TEV.
2. No se observa relación entre nivel de riesgo y profilaxis pautada.

3. Existe un elevado porcentaje de pacientes no tratados subsidiarios de profilaxis con HBPM.

4. Sería útil una intervención farmacéutica para adecuar la profilaxis farmacológica al riesgo individual.

**Palabras clave:** Heparinas de bajo peso molecular. Tromboembolismo venoso. Pacientes médicos.

## Summary

**Background:** Sufficient evidence exists to recommend routine thromboembolic disease prophylaxis for medical inpatients with risk factors -with low-molecular-weight heparins being (LMWH) the most suitable treatment option. The objective is to determine the thromboembolic risk level of Internal Medicine patients with LMWH prophylaxis, prescription habits and their adequacy to hospital's standards, as well as prevalence of non-treated patients at risk.

**Material and methods:** Descriptive and prospective study of internal medicine patients for 2 months. Patients with prophylactic LMWH prescription were chosen, and their thromboembolic risk level and suitable LMWH dose was determined according to the hospital's "thromboembolic disease prevention standards". On the other hand, patients with no LMWH prophylaxis were analysed in order to judge their candidacy.

**Results:** 30% of patients had a prophylactic LMWH prescription, with 43.5% of these prescriptions being adequate to the risk level. The main risk factors were: age, bed-stay, hypertension, cardiopathy with risk factors, diabetes mellitus, dislipemias and COPD.  $\chi^2_{0,05}$  test between risk level and prescribed LMWH revealed no association. 72% of patients without LMWH prescription had a moderate or high risk level.

### Conclusions:

1. A high proportion of the patients studied have a considerable thromboembolic risk level.
2. There is not a statistical relationship between thromboembolic risk level and LMWH prescription.
3. There is a high percentage of patients with no LMWH prophylaxis which could be eligible for it.
4. A pharmaceutical intervention would be useful to approach pharmacological prophylaxis to each patient's risk.

**Key words:** Heparin low-molecular-weight. Embolism and thrombosis. Medical patients.

Recibido: 09-12-2003  
Aceptado: 26-02-2004

**Correspondencia:** Isabel Villar Fernández. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. e-mail: ivillar@salud.aragob.es

Este trabajo fue presentado parcialmente como comunicación en el XLVIII Congreso de la SEFH en Madrid, octubre 2003.

## INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV) es una enfermedad bastante frecuente no sólo en la población general, con una incidencia anual de 70-113 casos/100.000 habitantes/año en EE.UU. (asumiendo > 95% de raza caucásica) (1), sino también entre pacientes hospitalizados, estimándose que aproximadamente un 10% de las muertes observadas en hospitales están relacionadas con la existencia de embolia pulmonar (EP) (2,3).

La naturaleza clínicamente silente de la enfermedad en la mayoría de los pacientes (4), la poca fiabilidad del diagnóstico clínico por los escasos síntomas específicos que presenta, junto con la morbilidad, mortalidad y costes asociados a los trombos no prevenidos (5), justifican la necesidad de una adecuada trombopprofilaxis. Por otro lado, se ha demostrado que el *screening* de rutina (mediante ultrasonografía o flebografía), no reduce la frecuencia de sucesos clínicamente importantes (5), ni resulta costo-efectivo (2).

En la actualidad se considera que existe suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de trombopprofilaxis en muchos grupos de pacientes hospitalizados (5,6). Ha sido descrito que sólo 1 de cada 4 pacientes que han fallecido por EP eran pacientes quirúrgicos (3), lo que revela la importancia de la profilaxis en los pacientes médicos. Sin embargo, en estos últimos, la profilaxis de TEV está mucho menos desarrollada, como demuestra el hecho de que se estime que casi 100.000 pacientes hayan sido incluidos en ensayos relacionados con la prevención del TEV en cirugía, frente a tan sólo 15.000 pacientes médicos (3). Por otro lado, se dispone de resultados de metanálisis que demuestran que el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) de extremidades inferiores es de aproximadamente un 19% en pacientes de medicina interna cuando no se administra tratamiento profiláctico. Este riesgo es comparable con el observado en pacientes de cirugía general o en los que han sufrido un infarto de miocardio (3). A pesar de la poderosa evidencia sobre la efectividad de medidas profilácticas para el TEV, existe una amplia variabilidad en la práctica médica a la hora de aplicar dichas medidas. Diversas encuestas detectan fluctuaciones del 28 al 100% en el uso rutinario de esta profilaxis (5).

Hay que considerar, por otra parte, que la indicación de la profilaxis no debe generalizarse y tiene que contemplar siempre el grado de riesgo trombótico. El modo más eficiente de prevenir el TEV en los pacientes hospitalizados es utilizar la profilaxis rutinaria en aquellos que presentan un determinado grado de riesgo (2), definido por factores específicos de grupos de pacientes o de pacientes individuales. Dichos factores de riesgo de TEV están presentes en una gran proporción de los pacientes hospitalizados (7) y con frecuencia confluyen varios en un mismo paciente, de modo que el riesgo se incrementa. Cabe destacar que, a diferencia de los pacientes quirúrgicos, la estratificación de los pacientes médicos está menos estu-

diada y elaborada, siendo escasos los sistemas de clasificación presentes en la bibliografía (8).

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) constituyen la principal opción para la trombopprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados. Se han publicado metanálisis que demuestran la eficacia de las HBPM en la prevención de EP y TVP en pacientes de medicina interna, llegando la reducción del riesgo relativo a más del 50%, resultados que avalan la necesidad de esta profilaxis (3). Precisamente las últimas recomendaciones del *American College of Chest Physicians (ACCP)* en la 6ª Conferencia de Consenso sobre tratamiento antitrombótico del año 2000 para la profilaxis y tratamiento del TEV (5), contemplan el uso de las HBPM para la profilaxis en pacientes médicos, además de la heparina no fraccionada (HNF) a dosis bajas.

Múltiples estudios documentan la eficacia igual, si no superior, de las HBPM frente a la HNF, además de describir un perfil de seguridad más favorable y un perfil químico y farmacodinámico con una serie de ventajas frente a la HNF (9). Entre estas ventajas se encuentran la posibilidad de administración subcutánea una vez al día sin necesidad de controles de laboratorio y una menor incidencia de hemorragia y trombopenia (9,10). Las razones expuestas hacen que las HBPM sean un grupo de fármacos de amplia difusión en la terapéutica del hospital, tanto en la profilaxis como en el tratamiento del TEV.

En la actualidad, existen cinco HBPM comercializadas en España, con notables diferencias en sus tamaños moleculares, ratios de actividad antifactor Xa/IIa, indicaciones aprobadas, dosificaciones y costes de tratamiento, aun cuando no se aprecien entre ellas notables diferencias en la efectividad clínica.

El objetivo principal del presente estudio es conocer si el establecimiento de la profilaxis con HBPM en pacientes médicos hospitalizados se realiza, habitualmente, de acuerdo a una adecuada valoración individual del riesgo, tal como sugieren las recomendaciones. Secundariamente se quiere conocer el grado de riesgo de TEV de los pacientes médicos ingresados en las plantas de Medicina Interna, estimar la proporción de pacientes tratados con HBPM del conjunto de los que serían subsidiarios de recibir profilaxis y analizar la necesidad de intervención a este nivel.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo y prospectivo, realizado en los pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) durante los meses de febrero y marzo de 2003.

Se reclutaron todos los pacientes a quienes se inició prescripción de HBPM en ese periodo, incluyéndose posteriormente en el estudio a aquellos a quienes se les prescribió con intención profiláctica. Se excluyeron los pacientes con prescripción de HBPM anterior al inicio

del estudio, los pacientes periféricos (ingresados en medicina interna pero pertenecientes a otros servicios) y aquellos a los que se prescribió HBPM con intención exclusivamente terapéutica.

Se elaboró un protocolo de recogida de datos que contemplaba los principales factores de riesgo de TEV señalados en la bibliografía para este tipo de pacientes (2,5,9,11), así como otros datos demográficos, clínicos y farmacológicos que se consideraron de interés. Esta hoja se cumplimentó con la información obtenida de la revisión de historias clínicas, especialmente el informe de alta y las hojas de administración de enfermería, bases de datos de admisión del hospital y valoración directa del paciente en caso necesario. El seguimiento de las prescripciones se realizó a través del sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias (SDMDU) del hospital, que recoge la historia farmacoterapéutica del paciente.

Para determinar el nivel de riesgo y la dosis de HBPM que debería haber sido prescrita se utilizó como herramienta el "Protocolo de prevención de la enfermedad tromboembólica" existente en el hospital en estudio (12), realizado en 1998 por un grupo de trabajo multidisciplinar de los servicios de hematología, medicina interna, neumología, angiología y cirugía vascular, cirugía ortopédica y traumatología, ginecología y enfermería. Dicho protocolo contempla pacientes hospitalizados, tanto quirúrgicos como de patología médica, y recomienda para los pacientes médicos de bajo riesgo medidas no farmacológicas, para los de riesgo moderado enoxaparina 20 mg (2.000 UI), nadroparina 0,3 ml (2.850 UI) o dalteparina 2.500 UI, y para los de riesgo alto enoxaparina 40 mg (4.000 UI), nadroparina 0,6 ml (5.700 UI) o dalteparina 5.000 UI. En nuestro hospital no existe una política de equivalentes terapéuticos para este grupo de fármacos.

En cada paciente se recopiló información sobre los factores de riesgo de TEV y se asignó el peso determinado por el protocolo del hospital (Tabla I). Dichos pesos vienen dados en función del nivel de evidencia científica existente en cuanto a la asociación de las distintas circunstancias clínicas con el riesgo de TEV. Se obtuvo así un valor numérico que permitió estratificar a los pacientes en función de su riesgo. Posteriormente se evaluó la correspondencia, según el protocolo mencionado, entre el grado de riesgo y la HBPM prescrita.

De modo paralelo, se analizaron todos los pacientes ingresados en el servicio de medicina interna durante el mismo período pero que no fueron tratados con HBPM. Este análisis se realizó a partir del conjunto mínimo básico de datos de hospitalización (CMBDH) del hospital, del que se extrajeron los datos de edad, sexo, estancia, diagnóstico principal y posibles diagnósticos de riesgo (codificados según el CIE-9). Mediante la historia farmacoterapéutica se registraron los tratamientos antiagregantes o anticoagulantes prescritos a estos enfermos. De este modo se estimó, basándonos igualmente en el protocolo del hospital, el

**Tabla I.** Protocolo de prevención de enfermedad tromboembólica venosa del Hospital Universitario Miguel Servet. Puntuación del riesgo en pacientes ingresados con patología médica

Factores personales de riesgo	Puntuación
HTA	1 punto
EPOC	
Artritis	
Hiperlipemia	
Hemoconcentración	
Obesidad > 20%	2 puntos
Varices	
Cardiopatía/miocardopatía	
Neoplasias	
Trombocitosis	
Policitemia vera	
Anemias hemolíticas	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Pancreatitis aguda	
ACV	
IAM	
Cardiopatía tromboembólica y/o embolígena	
Episodios previos de enfermedad tromboembólica	
Edad > 45 años	
Puerperio	
Síndrome nefrótico	
Diabetes mellitus	
Anticonceptivos orales > 50 µg de estrógenos	
Carcinoma de páncreas	4 puntos
Trombosis o embolia previa arterial	
Insuficiencia cardíaca	
Shock	
Sepsis	
Anticoagulante lúpico/anticardiolipina	4 puntos
Carcinoma metastásico	5 puntos
<b>Factores desencadenantes</b>	
Encamamiento > 4 días	2 puntos
Fracturas miembros inferiores	4 puntos
<b>Riesgo medido por la suma de factores desencadenantes y personales</b>	
Alto (igual o mayor a 12 puntos)	Tratamiento farmacológico
Moderado (5-11 puntos)	Tratamiento farmacológico
Bajo (1-4 puntos)	Medios físicos. Movilización precoz

mínimo de pacientes que presentaban grado de riesgo susceptible de recibir profilaxis con HBPM y sin embargo no fueron tratados con estas, diferenciando los que recibieron algún otro tipo de profilaxis.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron mediante la media y la desviación estándar y las cualitativas en porcentajes. Para analizar la asociación entre las variables grado de riesgo y dosificación de HBPM que se les pres-

cribió se utilizó el test de  $\chi^2$ . Para analizar la diferencia entre los grupos de tratados y no tratados con respecto a la edad y estancia se realizó un test estadístico de Mann-Whitney. Para ver la homogeneidad entre dichos grupos, en cuanto a distribución de patologías principales de ingreso, se realizó un  $\chi^2$ .

En todos los casos se consideró la prueba realizada como estadísticamente significativa con  $p < 0,05$ . El estudio estadístico se ha efectuado aplicando el paquete estadístico SPSS 9.0.

## RESULTADOS

Durante los dos meses del estudio hubo ingresados en las plantas de Medicina Interna un total de 394 pacientes. A 140 de ellos (35,5%) se les inició una prescripción de HBPM en ese periodo, y 223 (56,6%) no fueron tratados con HBPM. A otros 31 pacientes se les había prescrito una HBPM previamente al inicio del estudio, por lo que se decidió excluirlos del mismo.

De los 140 pacientes en los que se inició prescripción de HBPM, a 17 se les instauró con intención terapéutica por sospecha y/o confirmación de un episodio de TEV, a 11 se les descartó por ser pacientes periféricos de otros servicios, y en 4 fue imposible recuperar las historias clínicas. Esto dejó una población de estudio de 108 pacientes tratados y 223 no tratados.

### Grupo de pacientes tratados profilácticamente con HBPM

Las características generales de edad, sexo, estancia y patologías principales de ingreso se recogen en la tabla II. El tiempo medio transcurrido entre el ingreso y el inicio de la prescripción de HBPM fue de  $2,4 \pm 2,2$  días (rango 1-13). Al 75,5% de los pacientes se les prescribió la HBPM entre el primer y segundo día de ingreso.

Tras estratificar a los pacientes en función del riesgo de sufrir TEV, la mayoría resultaron de riesgo moderado o alto (Tabla III).

La frecuencia de aparición de los distintos factores de riesgo se distribuyó de la siguiente manera: edad mayor de 45 años (98,1%), encamamiento superior a 4 días (80,6%), HTA (61,1%), cardiopatía de riesgo (49,1%), diabetes mellitus (25,0%), dislipemias (25,9%), EPOC (20,4%), neoplasias (17,6%), obesidad (14,8%), venas varicosas (13,0%), parálisis de algún tipo (13,0%), trombocitosis (9,2%), sepsis (8,3%), neoplasia metastásica (4,6%), artritis (3,7%), episodios previos de EP o TVP (2,8%), o trombofilias diagnosticadas (1,8%).

Según la puntuación o peso que asigna el protocolo del hospital a cada factor y teniendo en cuenta su frecuencia en la población estudiada, se obtuvo la influencia de cada factor en el riesgo global de TEV de la población estudiada, como se muestra en la tabla IV.

**Tabla II.** Descripción de las características generales de ambos grupos de pacientes tratados y no tratados profilácticamente con HBPM

Característica	Grupo tratados HBPM	Grupo no tratados HBPM
Media de edad $\pm$ DE (años)*	77,9 $\pm$ 10,3 (rango 36-92)	68,4 $\pm$ 12,1 (rango 20-95)
Sexo*	37% hombres, 63% mujeres	53,8% hombres, 43,2% mujeres
Estancia media $\pm$ DE (días)*	18,9 $\pm$ 12,1 (rango 3-74)	15,0 $\pm$ 12,1 (rango 1-79)
<i>Diagnósticos</i>		
Enf. apto. respiratorio	27,0%	20,7%
Enf. apto. circulatorio	24,7%	24,9%
Signos, síntomas y estados mal definidos	10,1%	8,9%
Enf. apto. digestivo	7,9%	12,4%
Neoplasias	5,6%	7,7%
Otros	24,7%	25,4%

\*Variables con diferencias significativas.

**Tabla III.** Distribución de los pacientes con HBPM profiláctica, según grado de riesgo

Grado de riesgo	N (%)	Media $\pm$ SD	Rango
Bajo [1-4]	4 (3,7%)	2,75 $\pm$ 1,50	1-4
Moderado [5-11]	51 (47,2%)	8,49 $\pm$ 1,82	5-11
Alto [ >12]	53 (49,1%)	15,02 $\pm$ 2,41	12-21

Las HBPM utilizadas fueron: enoxaparina en el 89,8% de los casos, nadroparina en el 7,4% y dalteparina en el 2,8%, en sus distintas dosificaciones (Fig. 1). Se registró tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios en 29 (26,9%) de los pacientes en estudio.

Al analizar la correspondencia entre el grado de riesgo de cada paciente y la HBPM prescrita se observó que en 47 de los pacientes (43,5%) se ajustaba a las recomendaciones del protocolo, 39 pacientes (36,1%) recibieron una dosis superior a la indicada y 17 pacientes (15,8%) fueron infradosificados. Cinco pacientes (4,6%) presentaban un grado de riesgo bajo, por lo que no estaba indicada la profilaxis farmacológica (Tabla V). El test de  $\chi^2$  utilizado en la comparación de las variables riesgo, moderado o alto, y tipo de terapia instaurada reveló que no existía una clara asociación entre ellas.

A tres pacientes se les cambió de HBPM en días consecutivos sin motivo aparente (a 2 de enoxaparina a nadroparina y a 1 de enoxaparina a dalteparina). Se registraron dos casos de prescripción de HBPM en situaciones que podrían englobarse dentro de las contraindicaciones: un paciente con hemorragia rectal y otro con hematuria. En ningún caso se produjo agravamiento de los problemas hemorrágicos.

En cuanto a posibles efectos adversos, se observaron rectorragias en dos pacientes tratados, que presentaban patología hemorroidal previa, uno de los cuales tomaba concomitantemente ácido acetilsalicílico (AAS). Se registró un caso de hemorragia digestiva aguda, en un paciente en tratamiento crónico con AINE.

**Tabla IV.** Factores de riesgo del protocolo del hospital encontrados en los pacientes del estudio con prescripción de HBPM profiláctica y su contribución al riesgo global, en función del peso asignado y la frecuencia de dichos factores

Factor de riesgo	Puntuación en el protocolo (peso)	Peso relativo	Frecuencia (nº pacientes con ese factor de riesgo)	Peso global	Peso global relativo, %
1. HTA	1	0,02	66	1,12	5,78
2. EPOC	1	0,02	22	0,37	1,93
3. Artritis	1	0,02	4	0,07	0,35
4. Hiperlipemia	1	0,02	28	0,47	2,45
5. Hemoconcentración	1	0,02	2	0,03	0,18
6. Obesidad	2	0,03	16	0,54	2,80
7. Varices	2	0,03	14	0,47	2,45
8. Miocardiopatía	2	0,03	9	0,31	1,58
9. Neoplasias	2	0,03	19	0,64	3,33
10. Trombocitosis	2	0,03	10	0,34	1,75
11. Enf. Inframatoria intestinal	2	0,03	1	0,03	0,18
12. Pancreatitis	2	0,03	1	0,03	0,18
13. IAM	3	0,05	2	0,10	0,53
14. Cardiopatía trombogénica	3	0,05	26	1,32	6,83
15. Episodios previos ETV	3	0,05	3	0,15	0,79
16. Antecedentes ACV	3	0,05	14	0,71	3,68
17. Edad mayor de 45	3	0,05	106	5,39	27,85
18. Diabetes mellitus	3	0,05	27	1,37	7,09
19. Anticonceptivos orales	3	0,05	1	0,05	0,26
20. Insuficiencia cardiaca	4	0,07	26	1,76	9,11
21. Sepsis	4	0,07	9	0,61	3,15
22. Anticoagulante lúpico	4	0,07	1	0,07	0,35
23. Carcinoma metastásico	5	0,08	5	0,42	2,19
24. Encamamiento mayor de 4 días	2	0,03	87	2,95	15,24
	59	1	499	19,36	100,00

Peso relativo: peso del factor/suma de los pesos de todos los factores; peso absoluto: peso relativo x frecuencia del factor en la población analizada; peso global relativo: razón porcentual de los pesos globales.

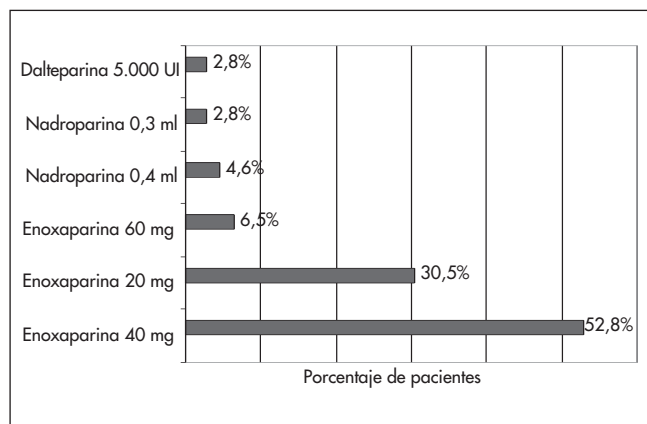


Fig. 1.- Distribución de las prescripciones de HBPM con intención profiláctica.

Fallecieron 19 (17,6%) de los 108 pacientes, pero sólo en uno de ellos se consideró un episodio de tromboembolismo pulmonar como causa de la muerte, confirmado mediante TAC torácico.

### Grupo de pacientes no tratados con HBPM

Las características demográficas y la distribución de diagnósticos de ingreso de esta población de 223 pacientes no tratados se describen en la tabla II. También en este grupo los factores de riesgo más frecuentes fueron la edad (84% de los pacientes) y el encamamiento (52% de los pacientes).

La distribución de pacientes en función del grado de riesgo y la terapia anticoagulante/antiagregante instaurada (Tabla VI) revela que quedaron sin ningún tipo de cobertura antitrombótica 86 pacientes de los 160 susceptibles de tratamiento con HBPM por su riesgo moderado/alto de TEV.

Las poblaciones de tratados y no tratados presentaron diferencias significativas en cuanto a la edad y la duración de su estancia. Sin embargo, la distribución de patologías principales de ingreso era estadísticamente homogénea entre ambas poblaciones. Analizando en conjunto el riesgo de los dos grupos estudiados, un total de 263 pacientes (79,5%) presentaron un riesgo moderado o alto susceptible de profilaxis con HBPM (Fig. 2).

**Tabla V.** Número de pacientes con profilaxis de HBPM, en cada estrato de riesgo, y tipo de HBPM prescrita a los mismos

Grado de riesgo		Terapia			Total
		Enoxaparina 20 mg (o equivalente)	Enoxaparina 40 mg (o equivalente)	Enoxaparina 60 mg (o equivalente)	
Bajo		3 (2,8%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	5 (4,6%)
Moderado		<b>14* (13,0%)</b>	31 (28,7%)	5 (4,6%)	50 (46,3%)
Alto		17 (15,7%)	<b>33* (30,6%)</b>	3 (2,8%)	53 (49,1%)
<b>Total</b>		34 (31,5%)	66 (61,1%)	8 (7,4%)	108

\*Los recuadros con asterisco indican los pacientes correctamente tratados según el protocolo del hospital.

**Tabla VI.** Prescripción de antiagregantes y anticoagulantes en el grupo de pacientes no tratados con HBPM como profilaxis de TEV

Pacientes no tratados	Terapia	Grado de riesgo					Total
		No riesgo	Bajo	Moderado	Alto	Indeterminado	
Sin profilaxis		12 (5,4%)	32 (14,4%)	80 (35,9%)	6 (2,7%)	3 (1,3%)	133 (59,7%)
Antiagregantes			8 (3,6%)	33 (14,8%)	11 (4,9%)	2 (0,9%)	54 (24,2%)
Anticoagulantes orales o HNF			4 (1,8%)	18 (8,0%)	12 (5,4%)	2 (0,9%)	36 (16,1%)
<b>Total</b>		12 (5,4%)	44 (19,8%)	131 (58,7%)	29 (13,0%)	7 (3,1%)	223

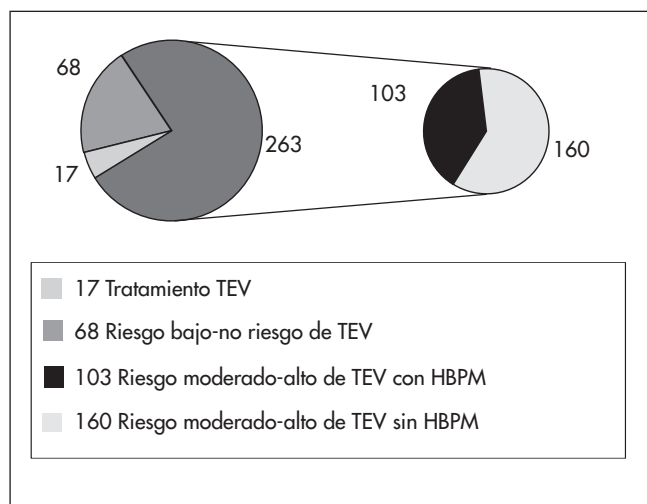


Fig. 2.- Distribución del conjunto de la población (tratados y no tratados) atendiendo al riesgo de TEV y la instauración de profilaxis con HBPM.

## DISCUSIÓN

Atendiendo a los pesos relativos de cada factor, la edad y la previsión de periodo de inmovilidad, así como un cuidadoso examen de las características cardiovasculares del paciente, son fundamentales para la instauración de profilaxis con HBPM, según nuestros resultados.

En cuanto a la correcta utilización de las HBPM, destaca el hecho de que a pesar de la recomendación de no administrarlas con antiagregantes plaquetarios (las fichas técnicas de enoxaparina, nadroparina y dalteparina, aconsejan no administrarlas conjuntamente con AAS o salicilatos) existe una elevada proporción (26,9%) de pacientes con tratamiento concomitante de HBPM y antiagregantes, la mayoría con AAS (22,2%). No hay que olvidar que la aspirina no está recomendada para la profilaxis del TEV en pacientes médicos de riesgo (5,13,14) sino más bien en profilaxis de tromboembolismo arterial. A este nivel se detecta una posibilidad de intervención para evitar la concomitancia cuando no sea necesaria dado el aumento del riesgo de sangrado, valorando también los beneficios de la antiagregación en la enfermedad coronaria.

El día de inicio de la HBPM respecto al ingreso no llegó a 3 días de media, lo cual es un margen razonable para la valoración del paciente y la predicción de su evolución y no supone un especial retraso en la instauración de la profilaxis.

La HBPM más utilizada fue la enoxaparina (aproximadamente el 90% de las prescripciones), pero el perfil de pacientes a los que se prescribió cada una de ellas era esencialmente el mismo. Dado que son equivalentes terapéuticos se deduce que la variabilidad se debió a los hábitos de prescripción de cada facultativo. Sin embargo, a pesar de no ser intercambiables (15), en 3 pacientes se sustituyó una HBPM por otra para continuar con la profilaxis. Por otro lado, este hecho de que no sean intercam-

biabiles sugiere que las directrices para la tromboprofilaxis deberían reflejar el nivel de evidencia de las indicaciones para cada HBPM individual.

El perfil de seguridad de las HBPM en la población estudiada puede considerarse satisfactorio, ya que tan sólo se produjo sangrado en dos pacientes que ya tenían insuficiencia venosa rectal, y no se registraron episodios de trombocitopenia. Esto reafirma la idoneidad de las HBPM para los pacientes estudiados.

Dado que aún están por desarrollar modelos verdaderamente útiles de estratificaciones por riesgos para pacientes médicos (16,17), y que las guías para una óptima profilaxis (particularmente con HBPM) aún no son definitivas (18), se utilizó como referencia de adecuación este protocolo del hospital por ser el vigente actualmente, a pesar de las limitaciones que pueda presentar. Un punto que puede considerarse cuestionable es que dicho protocolo recoge como pauta para riesgo moderado la enoxaparina de 20 mg, además de las dosis equivalentes de dalteparina y nadroparina. Sin embargo, los resultados del estudio MEDENOX en pacientes médicos han demostrado que esta pauta no muestra diferencias significativas en la prevención del TEV respecto a placebo, mientras que la de 40 mg ha supuesto una reducción significativa de la incidencia de TEV respecto a placebo (19).

La falta de correlación entre el grado de riesgo y la profilaxis prescrita en los pacientes tratados sugiere también que no se valora suficientemente el riesgo individual, tal como recomienda la bibliografía, aunque también podría deberse en algunos casos a que ante las más modernas recomendaciones (19), se pauten directamente dosis más altas de HBPM aunque el riesgo sea moderado.

La valoración individual del riesgo de los pacientes no tratados excedía las posibilidades del presente estudio, por lo que se decidió realizar un análisis de mínimos a partir de los datos disponibles con fácil acceso que permitiese, aunque con limitaciones, confirmar con cierta base real la sospecha de una baja tasa de profilaxis. Este análisis de mínimos de los pacientes no tratados presenta la clara limitación de no tener en cuenta a aquellos pacientes a quienes no se prescribieron HBPM porque su situación clínica las contraindicaba. A pesar de esto, se ha considerado un dato orientativo de interés puesto que las contraindicaciones generales de las HBPM (hemorragia activa, trombopenia, patologías con posibilidad de sangrado), no se observaron prácticamente en los diagnósticos codificados, y porque continúa existiendo una gran proporción de pacientes no tratados subsidiarios de haberlo sido, aunque estos datos fluctúen a la baja. Esto sugiere que muchos pacientes de medicina interna subsidiarios de profilaxis con HBPM pueden no estar siendo adecuadamente identificados, a pesar de que las recomendaciones coinciden en que para todos los pacientes que ingresan debería considerarse el riesgo de TEV, y que los de riesgo moderado o alto deberían recibir profilaxis (2,6,12-14). Cabe destacar que una parte de los pacientes con riesgo no tratados con HBPM sí lo fueron con

anticoagulantes o con antiagregantes plaquetarios, a pesar de que estos últimos no están recomendados como sustituto de la anticoagulación en la profilaxis de TEV.

La frecuencia similar con que se presentan ciertos factores que influyen en el riesgo de TEV en las poblaciones de tratados y no tratados (edad, estancia o patologías de ingreso), apoya la hipótesis de que no debería haber tantas diferencias en la instauración de profilaxis de TEV entre ambos grupos. Sin embargo, las diferencias estadísticas existentes entre los dos sugieren una tendencia a instaurar menos profilaxis con HBPM en pacientes algo más jóvenes (aunque en realidad su edad siga siendo de riesgo) y con previsión de estancia hospitalaria menor.

Los resultados del estudio presentado son coincidentes con otros datos bibliográficos (18) que indican que una gran proporción de pacientes médicos son subsidiarios de profilaxis de TEV con HBPM. Según nuestros datos, el 95,4% de los pacientes tratados y al menos un 71,7% de los no tratados presentan un riesgo moderado o alto de TEV. Consideramos que estos datos sugieren la necesidad de una intervención profiláctica que sistematice la evaluación del riesgo.

Según la puntuación del protocolo del hospital (12) y de otras guías presentes en la bibliografía (14), en un paciente determinado, con los factores de riesgo edad y encamamiento y tan sólo uno más, se llega ya a riesgo moderado susceptible de profilaxis con HBPM. Dado que un alto porcentaje de ingresos en medicina interna presentan ambos factores -el 98% de los tratados y el 84% de los no tratados presentan edad de riesgo, y el 80,6% de los tratados y el 52% de los no tratados presentan encamamiento prolongado- simultáneamente con otras patologías de riesgo, la proporción potencial de pacientes subsidiarios de profilaxis con HBPM es muy elevada. Además, el hecho de que el riesgo aumente exponencialmente con la edad (2,11), dada la elevada media de edad de los pacientes -78 años en los tratados y 68 en los no tratados- supone otro elemento a tener en cuenta.

La extensión de la tromboprofilaxis con HBPM a todos los pacientes que se han identificado como potencialmente susceptibles, supondría un coste económico elevado en el servicio de medicina interna, pero no hay que olvidar que la tasa de complicaciones prevenidas y reducciones de estancias hospitalarias por casos prevenidos de TEV ha demostrado ser costo-efectiva (20).

Finalmente, se puede afirmar que, efectivamente, un alto porcentaje de los pacientes ingresados en Medicina Interna en nuestro hospital presentan un importante riesgo de TEV. Tanto la falta de correspondencia entre grado de riesgo y tipo de profilaxis prescrita, como el elevado porcentaje de no tratados que podrían ser subsidiarios de profilaxis con HBPM, plantea la importancia de implementar medidas para incrementar la adherencia a protocolos consensuados para prevenir esta patología.

## Bibliografía

---

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (23 Supl. 1): 14-8.
2. Thromboembolic Risk Factors Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305: 567-74.
3. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in Internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight-heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; 83: 14-9.
4. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-81.
5. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2001; 119 (Supl. 1): 132S-175S.
6. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20 (1): 1-37.
7. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ. Prospective study of the impact of continuing medical education and quality assurance programmes on use of prophylaxis of VTE. *Arch Int Med* 1994; 154: 669-77.
8. Salzman EW, Hirsch J. Prevention of venous thromboembolism. In: Colman RW, Hirsch J, Marder V, Salzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. New York: Lippincott, 1986.
9. Rocha E, Díaz S, Alegría E. Heparinas de Bajo Peso Molecular. Madrid: Acción Médica, 2001. p. 3-49.
10. Rocha E, Páramo JA, Sarrá J. Heparinas de Bajo Peso Molecular. *Med Clin* 1993; 100: 620-7.
11. Rocha E, Martínez E, Monreal M. Manejo Práctico del paciente con tromboembolismo venoso. Madrid: Acción Médica, 2002. p. 1-42.
12. Protocolo de Prevención de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. Zaragoza: Hospital Universitario Miguel Servet, 1998.
13. Mismetti P, Juillard-Delsart D, Tardy B, Laporte-Simitsidis, Decousus H. Evaluation du risque thromboembolique veineux en milieu médical. *Thérapie* 1998; 53: 565-70.
14. Alonso Ortiz del Río C, Medrano Ortega FJ, Romero Alonso A, Villar Conde E, Calderón Sandubete E, Marín León I, et al. Guía PRETEMED 2003. Guía de profilaxis de enfermedad tromboembólica en patología médica. Córdoba: SADEMI, 2003.
15. Bergovist D. Low molecular weight heparins. *J Int Med* 1996; 240: 67-72.
16. Cohen AT. Venous thromboembolic disease management of the non-surgical moderate-and-high-risk patient. *Seminars in Hematology* 2000; 37 (3, Supl. 5): 19-22.
17. Harenberg J. Risk assessment of venous thromboembolism in medical patients. *Seminars in Hematology* 2000; 37 (3, Supl. 5): 3-6.
18. Haas S. Low molecular weight heparins in the prevention of venous thrombosis in nonsurgical patients. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1999; 25 (Supl. 3): 101-5.
19. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins, L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
20. Hull RD, Rascob GE, Rosenbloom D, Pineo GF, Lerner RG, Gafni A, et al. Treatment of proximal vein thrombosis with subcutaneous low-molecular-weight-heparin vs intravenous heparin: an economic perspective. *Arch Intern Med* 1997; 157: 289-94.