



Hospital General
de Villalba

Heparinas: Tipos y usos. Importancia de la detección y tratamiento de la TVS

Dra. María Teresa Cerdán Carbonero
Jefe del Servicio de Urgencias
Hospital General de Villalba

mtcerdan@hgvillalba.es



HBPM



Justificación:

- Insuficiente información sobre uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el ámbito de la atención primaria (AP)
- Variabilidad en los criterios de prescripción y dosificación de HBPM
- Incremento del consumo de HBPM en AP, especialmente en enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

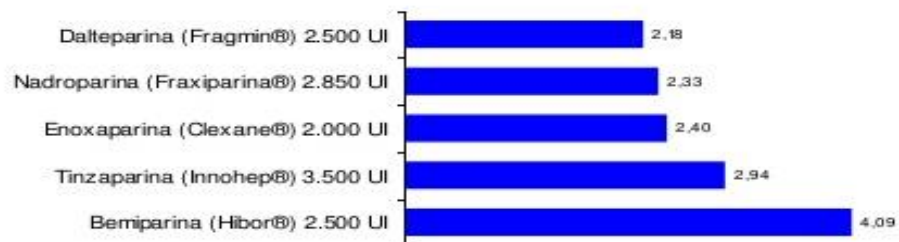
Objetivos:

- Aportar información de utilidad para la práctica clínica en AP
- Utilización de HBPM en la profilaxis y el tratamiento de ETV: características diferenciales, posología, seguridad, criterios para la selección de pacientes, uso en situaciones especiales, información y seguimiento de los pacientes



HBPM: características diferenciales

- **Químicamente** diferentes: método de fraccionamiento, peso molecular, efecto Wa/Ila
- No presentan diferencias relevantes en su **actividad**
- **Costes** diferentes:



Coste comparativo de las HBPM disponibles en España: coste tratamiento/día en euros

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud, diciembre 2014.

- **Indicaciones** comunes (profilaxis y tratamiento de la ETV) con ciertas diferencias.
- **Terapéuticamente similares** (eficacia y seguridad), escasos estudios comparativos.
- **No intercambiables** → no sustituir una por otra una vez iniciado el tratamiento.
- La **selección** puede basarse en criterios económicos, disponibilidad, preferencias del paciente, etc.



HBPM: tratamiento inicial de ETV

- Las HBPM son de **primera elección** en el **tratamiento inicial (5-7 días)** de episodios agudos de ETV (TVP y TEP sin complicaciones hemodinámicas), salvo que exista contraindicación o riesgo elevado de hemorragia
- El inicio del tratamiento con HBPM requiere **confirmación del diagnóstico** y **valoración individualizada** del **riesgo/beneficio** en cada paciente
- Antes de disponer del diagnóstico de ETV, puede iniciarse el **tratamiento empírico** con HBPM cuando existe **sospecha clínica** alta y cuando la sospecha es intermedia pero los resultados no se esperan antes de 4 horas. **No se recomienda** iniciarlo si la sospecha clínica es baja y los resultados se esperan antes de 24 horas
- En pacientes con **ETV de bajo riesgo y circunstancias favorables**, el **tratamiento inicial extrahospitalario o domiciliario** con HBPM se ha mostrado eficaz, seguro, no complicado, bien aceptado y facilita la recuperación del paciente



HBPM: tratamiento de ETV a largo plazo

- Se dispone de **poca información** sobre HBPM en el **tratamiento** de ETV a largo plazo para la prevención secundaria de recurrencias
- **A partir 1ª semana** de tratamiento con HBPM tras un episodio de ETV → continuar tratamiento con **ACO-K** (antagonistas de vitamina K) **3 meses**.
- **No se ha establecido** la **duración** más adecuada del tratamiento antitrombótico. Puede prolongarse **más de 3 meses** o incluso indefinido, en función del riesgo de recurrencias, características y preferencias de cada paciente, riesgo de hemorragia y tipo de ETV.
- Las HBPM pueden ser una **alternativa a los ACO-K** en casos de contraindicación o intolerancia o si existe riesgo de anticoagulación errática (dificultad para el control del INR, incumplimiento, etc); o de **primera elección** en el **tratamiento a largo plazo** de pacientes con cáncer

Características diferenciales de las HBPM frente a los ACO-K en el tratamiento de la ETV a largo plazo	
HBPM	ACO-K
Administración subcutánea	Administración oral
No requiere control de coagulación	Control periódico de la coagulación (INR)
Control de la función renal	--
Vigilancia de posible trombocitopenia	--
--	Riesgo elevado de interacciones
Coste superior	Coste inferior
Mayor reducción de recurrencias en pacientes con cáncer	Menor reducción de recurrencias en pacientes con cáncer

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ACO-K: anticoagulantes orales (antagonistas de vitamina K)



Fármaco	Dosis terapéutica	Dosis profiláctica
Bemiparina Hibor®	115 UI/kg/24 h	2.500-3.500 UI/24 h
Dalteparina Fragmin	200 UI/kg/24 h o 100 UI/kg/12 h	2.500-5.000 UI/24 h
Enoxaparina Clexane®	1,5 mg//kg/24 h	40mg/24 h
Nadroparina Fraxiparina®	171 UI/24h	0,6ml/24 h
Tinzaparina Innohep®	175 UI/kg/24 h	50 UI/kg/ 24 h



Fondaparinux Arixtra	2,5mg/24h	2,5 mg/24h
-------------------------	-----------	------------



- Dosis:
- 2500 U/0,2ml Prevención de ETE <60kg
- 3500 U/0,2ml Prevención de ETE >60kg
- 5000 U/0,2 ml TVP o TEP < 50 kg
- 7500 U/0,3 ml TVP o TEP 50-70 kg
- 10000 U/0,4 ml TVP o TEP 70-100 kg
- 12500 U/0,5 ml TVP o TEP 100-120 kg

No uso aceptado en embarazadas ni menores de 18 años ni lactancia
Administración 1 vez al día



Ficha técnica Bemiparina. Indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar.
- Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica.
- Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado.
- Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios.
- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.



HBPM y AFINES

Fármaco	Dosis terapéutica	Dosis profiláctica
Bemiparina Hibor®	115 UI/kg/24 h	2.500-3.500 UI/24 h
Dalteparina Fragmin	200 UI/kg/24 h o 100 UI/kg/12 h	2.500-5.000 UI/24 h
Enoxaparina Clexane®	1,5 mg//kg/24 h	40mg/24 h
Nadroparina Fraxiparina®	171 UI/24h	0,6ml/24 h
Tinzaparina Innohep®	175 UI/kg/24 h	50 UI/kg/ 24 h



Fondaparinux Arixtra	2,5mg/24h	2,5 mg/24h
-------------------------	-----------	------------



Dalteparina

- Dosis:
- 2500 U/0,2ml Profilaxis
- 5000 U/0,2 ml Profilaxis y tratamiento
- 7500 U/0,3 ml Tratamiento
- 10000 U/ 0,4 ml Tratamiento
- 12500 U/ 0,5 ml Tratamiento
- 15000 U/ 0,6 ml Tratamiento
- 18000 U/0,72 ml Tratamiento

Posología 200 U/ kg al día en 1 o 2 dosis

Puede usarse en embarazadas. No se recomienda en lactancia

Hay estudios que avalan su uso en niños



HBPM y AFINES

Fármaco	Dosis terapéutica	Dosis profiláctica
Bemiparina Hibor®	115 UI/kg/24 h	2.500-3.500 UI/24 h
Dalteparina Fragmin	200 UI/kg/24 h o 100 UI/kg/12 h	2.500-5.000 UI/24 h
Enoxaparina Clexane®	1,5 mg//kg/24 h	40mg/24 h
Nadroparina Fraxiparina®	171 UI/24h	0,6ml/24 h
Tinzaparina Innohep®	175 UI/kg/24 h	50 UI/kg/ 24 h



Fondaparinux Arixtra	2,5mg/24h	2,5 mg/24h
-------------------------	-----------	------------



- Dosis:
- CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml
- CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml
- CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml
- CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml
- CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml

1dosis al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).

No hay estudios en niños

No ajuste de dosis en Insuf renal hasta aclaramientos menores de 30

Si se usa en embarazo hay que monitorizar actividad . No usar en lactancia



Ficha técnica Enoxaparina: Indicaciones

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.
- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- Prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- Síndrome coronario agudo:

SCASEST en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.

SCACEST incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).



HBPM y AFINES

Fármaco	Dosis terapéutica	Dosis profiláctica
Bemiparina Hibor®	115 UI/kg/24 h	2.500-3.500 UI/24 h
Dalteparina Fragmin	200 UI/kg/24 h o 100 UI/kg/12 h	2.500-5.000 UI/24 h
Enoxaparina Clexane®	1,5 mg//kg/24 h	40mg/24 h
Nadroparina Fraxiparina®	171 UI/24h	0,6ml/24 h
Tinzaparina Innohep®	175 UI/kg/24 h	50 UI/kg/ 24 h



Fondaparinux Arixtra	2,5mg/24h	2,5 mg/24h
-------------------------	-----------	------------



- Dosis:
- Fraxiparina 0,3 ml 2850 U
- Fraxiparina 0,4 ml 3800 U
- Fraxiparina 0,6 ml 5700 U
- Fraxiparina 0,8 ml 7600 U

Profilaxis < 70kg

Profilaxis y Tratamiento

Profilaxis y Tratamiento

Tratamiento

No hay estudios en menores de 18 años ni embarazadas. No se recomienda en lactancia



Fármaco	Dosis terapéutica	Dosis profiláctica
Bemiparina Hibor®	115 UI/kg/24 h	2.500-3.500 UI/24 h
Dalteparina Fragmin	200 UI/kg/24 h o 100 UI/kg/12 h	2.500-5.000 UI/24 h
Enoxaparina Clexane®	1,5 mg//kg/24 h	40mg/24 h
Nadroparina Fraxiparina®	171 UI/24h	0,6ml/24 h
Tinzaparina Innohep®	175 UI/kg/24 h	50 UI/kg/ 24 h



Fondaparinux Arixtra	2,5mg/24h	2,5 mg/24h
-------------------------	-----------	------------

- Dosis:
- Tinzaparina sódica 8.000 UI anti-Xa/0,4 ml
- Tinzaparina sódica 10.000 UI anti-Xa/0,5 ml
- Tinzaparina sódica 12.000 UI anti-Xa/0,6 ml
- Tinzaparina sódica 14.000 UI anti-Xa/0,7 ml
- Tinzaparina sódica 16.000 UI anti-Xa/0,8 ml
- Tinzaparina sódica 18.000 UI anti-Xa/0,9 ml

175 UI anti-Xa/kg de peso corporal, administradas subcutáneamente una vez al día, durante al menos 6 días

Hay estudios en embarazadas

No hay contraindicación absoluta en menores

Fármaco	Dosis terapéutica	Dosis profiláctica
Bemiparina Hibor®	115 UI/kg/24 h	2.500-3.500 UI/24 h
Dalteparina Fragmin	200 UI/kg/24 h o 100 UI/kg/12 h	2.500-5.000 UI/24 h
Enoxaparina Clexane®	1,5 mg//kg/24 h	40mg/24 h
Nadroparina Fraxiparina®	171 UI/24h	0,6ml/24 h
Tinzaparina Innohep®	175 UI/kg/24 h	50 UI/kg/ 24 h

Fondaparinux Arixtra	2,5mg/24h	2,5 mg/24h
-------------------------	-----------	------------





- Dosis:
- Fondaparinux 2,5mg/0,5 ml Prevención y tratamiento TVS
- Fondaparinux 5mg/0,4 ml Tratamiento <50kg
- Fondaparinux 7,5mg/0,6ml Tratamiento 50-100kg
- Fondaparinux 10 mg/0,8ml Tratamiento >100kg

Única con indicación en TVS en ficha técnica

No hay estudios en menores y no puede utilizarse en embarazo ni lactancia



Ficha técnica Fondaparinux. Indicaciones:

- Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.
- Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer.
- Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes adultos no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETV 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.
- Tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar.

HBPM en ETV: indicaciones autorizadas en España y posología

INDICACIONES	GRADO DE RIESGO (Duración recomendada)	Bemiparina (Hibor®)	Dalteparina (Fragmin®)	Enoxaparina (Clexane®)	Nadroparina (Fraxiparina®)	Tinzaparina (Innohep®)
Profilaxis ETV en cirugía	Cirugía general, ortopédica y traumatológica con riesgo moderado de ETV (5-10 días)	2.500 UI/día	2.500 UI/día	2.000 UI/día	2.850 UI/día	3.500 UI/día
	Cirugía ortopédica y traumatológica y con riesgo elevado de ETV (cadera y rodilla) (Mínimo: 10-14 días, rodilla; preferible: 28-35 días, cadera)	3.500 UI/día	2.500 UI/12 h o 5.000 UI/día	4.000 UI/día	2.850-3.800 UI/día (1-3 días), después 3.800-5.700 UI/día	4.500 UI/día
	Cirugía oncológica (abdominal y pélvica) (28 días)	NA	2.500 UI/12 h o 5.000 UI/día	NA	NA	NA
Profilaxis ETV en patologías médicas (*)	Riesgo moderado de ETV (5-10 días)	2.500 UI/día	2.500 UI/día (a)	2.000 UI/día (a)	2.850 UI/día (a)	3.500 UI/día
	Riesgo elevado de ETV (5-10 días)	3.500 UI/día	5.000 UI/día (a)	4.000 UI/día (a)	3.800-5.700 UI/día (a)	4.500 UI/día
Tratamiento inicial TVP con o sin TEP	(Hasta estabilizar INR)	115 UI/Kg/día (7±2 días)	100 UI/Kg/12h o 200 UI/Kg/día (≥5 días)	100 UI/Kg/12h o 150 UI/Kg/día (10 días)	85,5 UI/Kg/12h o 171 UI/Kg/día (10 días) (b)	175 UI/Kg/día (≥6 días) (c)
Prevención secundaria ETV (TVP y/o TEP)	(≥3 meses)	3.500 UI/día (máximo 3 meses) (d)	200 UI/Kg/día (1 ^{er} mes), después 150 UI/Kg/día (2-6 meses) (e)	NA	NA	NA

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; NA: indicación no autorizada; (*) Riesgo ajustado ETV (Guía PRETEMED): Bajo (1-2); Moderado (3); Elevado (4-5)

(a) Pacientes inmovilizados; (b) TVP extremidades inferiores; (c) no indicada en TEP grave; (d) Pacientes con TVP y factores de riesgo transitorios; (e) Pacientes oncológicos

HBPM en embarazo y puerperio

- Embarazo y puerperio: ↑ riesgo y morbimortalidad ETV (especialmente puerperio)
- Factores de riesgo: ≥35 años, hiperestimulación ovárica, embarazo múltiple, hiperémesis gravídica, preeclampsia, pérdida excesiva de sangre, transfusión y cesárea
- Evaluar riesgo de ETV en todas las embarazadas y valorar utilización de tromboprofilaxis de forma **individualizada y consensuada** con la embarazada, en función de factores de riesgo de ETV (principalmente antecedentes de ETV y trombofilia). **Iniciar lo antes posible** (1^{er} trimestre) y **mantener** hasta el parto o cesárea
- Continuar tromboprofilaxis en el puerperio o iniciarla si no se administró durante el embarazo, según **factores de riesgo** (criterios menos restrictivos)
- Decidir el **tratamiento de ETV** durante el embarazo o el puerperio de forma **individualizada** tras confirmar el diagnóstico. Puede **iniciarse empíricamente** según el grado de sospecha clínica y el riesgo de la paciente
- Las HBPM se consideran de **primera elección** en la **profilaxis y el tratamiento** de ETV en embarazo y puerperio (no a largo plazo). No atraviesan la placenta, no presentan riesgo de teratogenia ni de hemorragia para el feto y no se excretan en leche materna
- La **dosificación** de HBPM puede ser **complicada** en embarazo por las alteraciones farmacocinéticas durante el mismo y las diferencias entre la madre y el feto en el peso y el riesgo de hemorragia. Establecer la pauta (dosis fijas o ajustadas según peso) según la **situación clínica** y el **riesgo de ETV** de cada paciente.

Tienen estudios Dalteparina, Tinzaparina y Enoxaparina (fragmin, Innohep y Clexane)

HBPM en insuficiencia renal y obesidad

- Insuficiencia renal

- Las HBPM presentan elevada excreción renal → Riesgo de acumulación → Ajustar dosis en función CI Cr, siguiendo indicaciones específicas de cada HBPM (diferencias farmacocinéticas)
- Insuficiencia renal grave (CI Cr <30 mL/min) → HNF posible alternativa, especialmente si concurren otros factores de riesgo de ETV como edad avanzada y/o debilidad

CI Cr: aclaramiento de creatinina

- Obesidad

- HBPM se distribuyen mal en tejido graso → Dosificación complicada → Se ha propuesto utilizar dosis ajustadas según peso para profilaxis y tratamiento, según peso medido en el momento de instaurar HBPM
- Información escasa, no se dispone de recomendaciones definitivas, especialmente para pacientes extremadamente obesos

HBPM: seguridad

REACCIONES ADVERSAS

Más frecuentes

Hemorragias

- . > riesgo en edad avanzada y/o insuficiencia renal y/o otros factores de riesgo
- . ↑ riesgo con la dosis y/o duración del tratamiento

Trombocitopenia

- . Frecuencia: 0,1-1% de pacientes tratados con HBPM
- . Aparece habitualmente días 5-21 de tratamiento
- . > frecuencia y/o gravedad en pacientes ya tratados con heparinas, pacientes quirúrgicos o traumatológicos y mujeres
- . La mayoría de casos: 5 primeros días, moderados (plaquetas $>100 \times 10^9/L$), no sintomáticos, reversibles, no inmunes, no requieren suspender tratamiento
- . Con menos frecuencia: cuadros graves (plaquetas $<150 \times 10^9/L$), autoinmunes, >5 días de tratamiento, potencialmente mortales, requieren suspender tratamiento y sustituir por otros anticoagulantes

Menos frecuentes

- . Lesiones cutáneas en lugar de inyección
- . Reacciones hipersensibilidad
- . Hiperpotasemia
- . ↑ transaminasas
- . Priapismo
- . Tratamientos prolongados (≥ 3 meses): osteoporosis y fragilidad ósea

CONTRAINDICACIONES

- . Alergia a heparina
- . Trombopenia en pacientes con agregación *in vitro* a HBPM
- . Procesos hemorrágicos activos

PRECAUCIONES

- . Discrasias sanguíneas, hemofilia
- . Úlcera gastroduodenal activa
- . Hemorragia intracraneal reciente,
- . Traumatismo o cirugía reciente, especialmente neurológica u oftálmica
- . Endocarditis bacteriana aguda
- . Hipertensión arterial no controlada
- . Tratamiento concomitante con fármacos ulcerogénicos o antiagregantes plaquetarios
- . Últimas semanas de embarazo o posparto inmediato
- . Retinopatía hipertensiva o diabética
- . Insuficiencia renal o hepática graves
- . Alteraciones de la coagulación
- . Aneurisma cerebral
- . Anemia de origen desconocido

HBPM: control y seguimiento de los pacientes en AP

- Mantener **comunicación** adecuada con pacientes, familiares y/o cuidadores
- Proporcionar **información apropiada, comprensible y suficiente** sobre ETV (síntomas, riesgos, recomendaciones, etc) y HBPM (posología, efectos adversos, etc)
- **No** se requiere **control** rutinario de la **coagulación** (anti-Xa), aunque puede ser **recomendable** en obesidad, insuficiencia renal o embarazo
- Realizar **seguimiento** de los pacientes para comprobar **cumplimiento** (dosis y duración) y detectar posibles **complicaciones o reacciones adversas**:
 - **Episodios hemorrágicos** o alteraciones del riesgo de hemorragia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.
Signos o síntomas de alerta: hematomas, petequias, epistaxis, hematuria, melenas
 - **Trombocitopenia:** Efectuar recuento plaquetario previo a la administración de HBPM, repetir a las 24 h en pacientes que habían recibido heparinas (100 días anteriores) y regularmente en pacientes de riesgo elevado (quirúrgicos, traumatológicos, ya tratados con heparinas, y/o comorbilidad).
Signos o síntomas de alerta: ↓ recuento plaquetario >30-50% o trombocitopenia <150x10⁹/L y/o nuevas trombosis, lesiones cutáneas en lugar de inyección o reacción sistémica (fiebre, escalofríos, temblores, etc) → suspender tratamiento HBPM → confirmar diagnóstico → tratamiento urgente
 - Controlar **niveles plasmáticos de electrolitos** en pacientes con riesgo elevado de hiperpotasemia (diabetes, insuficiencia renal, antecedentes de acidosis metabólica o hiperpotasemia, tratados con ahorradores o suplementos de potasio)

HBPM en ETV: puntos clave

- Las HBPM podrían considerarse **terapéuticamente similares** pero **no** son **intercambiables**
- Salvo que exista contraindicación o riesgo elevado de hemorragia, las HBPM son anticoagulantes de **primera elección en la profilaxis y el tratamiento inicial de ETV**
- Para **estratificar el riesgo de ETV** en pacientes no quirúrgicos y valorar la utilización de **tromboprolifaxis** (HBPM), puede utilizarse la Guía PRETEMED. En general, se recomienda en pacientes con inmovilización temporal >4 días y al menos otro factor de riesgo de ETV
- Se recomienda **mantener la profilaxis** mientras persista el riesgo de ETV o hasta recuperar la movilidad (5-10 días) en la mayoría de los casos; y prolongar sólo en cirugía de riesgo elevado
- Tras un episodio de ETV, **iniciar tratamiento** con HBPM (+ ACO-K) hasta estabilizar INR (5-7 días) y después continuar con ACO-K
- En el tratamiento de ETV a **largo plazo** para prevenir recurrencias, las HBPM pueden ser una **alternativa** a los ACO-K cuando existe contraindicación, intolerancia o riesgo de anticoagulación errática; o de primera **elección** en pacientes con cáncer
- Salvo excepciones, las HBPM **no requieren control** rutinario de la **coagulación**, pero sí **recuento plaquetario** y un **seguimiento** para controlar el **cumplimiento** y detectar posibles **reacciones adversas** (hemorragia y trombocitopenia)



Trombosis venosa superficial (TVS)



Esta entidad, considerada antes como una patología banal de fácil diagnóstico y sencillo tratamiento, actualmente es una patología potencialmente grave al asociarse en muchas ocasiones a trombosis del sistema venoso profundo y la posibilidad de embolia pulmonar.

- Las TVS son más frecuentes en Vena Varicosa (70 %). En el 60–80 % de los casos la TVS se localiza a nivel de la safena interna, en el 10–20 % en la safena externa, y en el 10–20 % en otra vena superficial de la pierna; la bilateralidad de una TVS ocurre en el 5–10 %.
- Cuando se producen en vena sana el riesgo de padecer trombofilia aumenta.



- La aparición de TVS es factor de riesgo para TVP y viceversa porque comparten etiopatogenia. Aparecen de forma concomitante en alrededor del 20% de los casos.
- Elevada frecuencia de embolismo pulmonar (EP) concomitante: la práctica sistemática de escáner pulmonar en las TVS detecta alrededor de 33 % de EP; son EP sintomáticas alrededor del 2–4 %.

En este contexto aparecen dos cambios de actitud:

- 1.- Necesidad de uso de antitrombóticos: HBPM y sustancias “afines” si se confirma el trombo con unas características determinadas
- 2.- Necesidad de diagnóstico de imagen que identifique el trombo

Médico

Deambulación/reposo excepcionalmente

Terapia de compresión

Antibióticos (excepcionalmente)

Farmacológico

Antiinflamatorios no esteroideos: tópicos y sistémicos

Heparinas/heparinoides locales: cremas, spray (forma liposomal)

Heparinas no fraccionadas

Heparinas de bajo peso molecular

Pentasacárido (Fondaparinux)

Cirugía

Flebectomías

Ligadura profiláctica del cayado safeno femoral

Trombectomías

Stripping venas safenas

Trombosis venosa superficial: tipos de vena y localización de la trombosis

Característica	Varicosa/distal	Varicosa/proximal	Normal/proximal
Frecuencia	+++	++	++
Coexistencia TVP	+	++	+++
Trombofilia oculta	+	+	++
Neoplasia oculta	+	+	++
Eco-doppler	No necesario	Obligatorio	Obligatorio
Estudio trombofílico	No necesario	No necesario	Obligatorio
Tratamiento	Conservador*	HBPM	HBPM
Pronóstico	Benigno	Posible EP	Posible EP

EP: embolia pulmonar; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; TVP: trombosis venosa profunda.

Ensayos clínicos

- 1 Titon et al (Ann Cardiol Angeiol [Paris]. 1994;43:160–6)
- 2 Belcaro et al (Angiology. 1999;50:523–9)
- 3 Marchiori et al (Haematologica. 2002;87:523–7)
- 4 Lozano y Almazán (Vasc Endovasc Surg. 2003;37:415–20)
- 5 Ensayo STENOX (Arch Intern Med. 2003;163:1657–63)
- 6 Ensayo VESALIO (J Thromb Haemost. 2005;3:1152–7)
- 7 Uncu H (Phlebology. 2009;24:56–60)
- 8 Ensayo CALISTO (N Engl J Med. 2010;363:1222–32)

Revisiones sistemáticas

Wichers et al (Haematologica. 2005;90:672–7)

Di Nisio et al (Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD004982)

Kearon et al (Chest. 2008;133(6 Suppl):454S-545S)

- ¿Ligadura del cayado o tratamiento antitrombótico? Los dos estudios disponibles no muestran diferencias entre ambos tratamientos (2 y 4).
- ¿Tratamiento con AINE o HBPM? Existen dos ensayos que comparan ambos tratamientos y en ambos el resultado es más favorable a las HBPM (1 y 5).
- ¿Dosis de HBPM? Se dispone de un ensayo que compara dos diferentes dosis de heparina no fraccionada (3), y otros tres que comparan diferentes dosis de HBPM. En estos últimos, la HBPM fue similar tanto a dosis terapéuticas como profilácticas (1,5 y 6).
- ¿Duración del tratamiento antitrombótico? Existe una disparidad aún mayor. Entre 6(1), 8–12 días(5), hasta tres meses (2), si bien la mayoría mantiene el tratamiento 28–30 días (3,4 y 6).

- **Ensayos clínicos más relevantes con antitrombóticos**
 - **STENOX (2003): placebo vs tenoxicam y vs enoxaparina (dosis profiláctica y dosis ajustada al peso)**
 - **VESALIO (2005): nadroparina dosis profiláctica vs dosis ajustada a peso**
 - **CALISTO (2010): fondaparinux vs placebo en TVS**



Estudio STENOX - 1

- Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico
- 427 pacientes
- Objetivo:
 - Valorar incidencia de TEV en pacientes con TVS tras 12 días de tratamiento con placebo, antiinflamatorios no esteroideos o anticoagulantes (se realiza posteriormente un seguimiento de 3 meses)
- Tratamientos:
 - Enoxaparina 40 mg sc (dosis profiláctica)
 - Enoxaparina 1,5 mg/kg sc (dosis de tratamiento)
 - Tenoxicam oral
 - Placebo

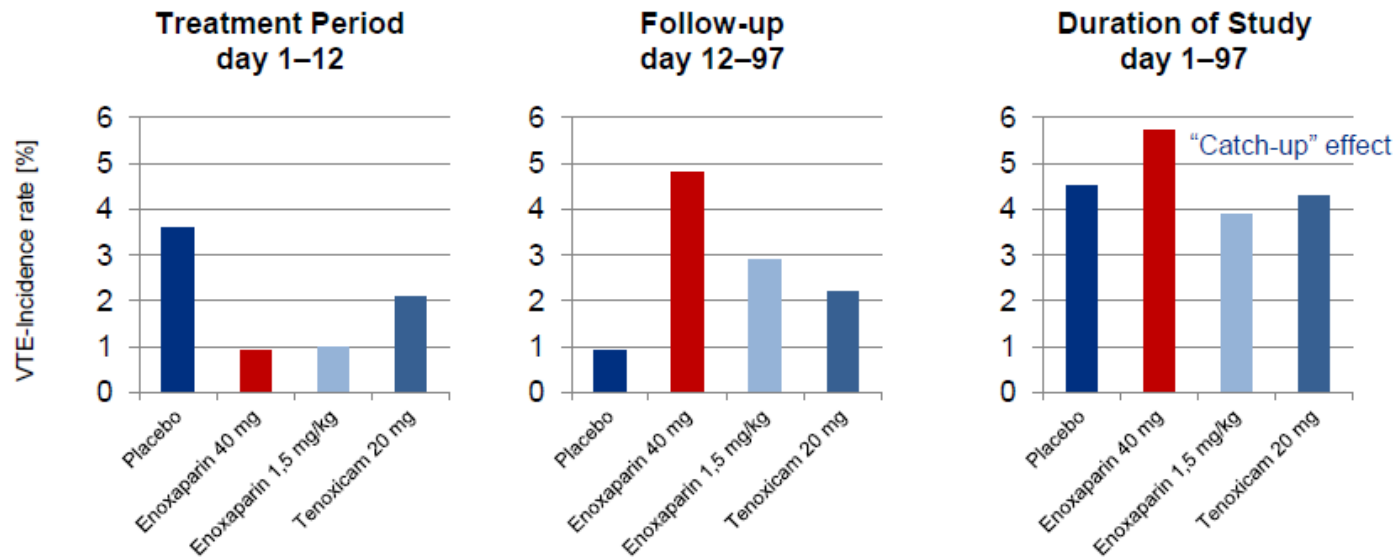


No hubo beneficio a largo plazo con enoxaparina o con Tenoxicam

Estudio STENOX - 2

- **Efecto rebote:**

- Al final de la fase de tratamiento, tendencia a menor incidencia de TVP con enoxaparina y tenoxicam - esta tendencia se pierde tras esta fase y la tasa de eventos es similar



- **Conclusiones:**

- La TVS es un factor de riesgo de TEV
- Se muestra una tendencia a la reducción de TVP con enoxaparina durante el tratamiento (no significativa)
- Sin embargo, efecto rebote
- Se requiere investigación con mayor número de pacientes y con duración más prolongada de tratamiento

TVP = trombosis venosa profunda; TEV = tromboembolismo venoso;
TVS = trombosis venosa superficial

Estudio VESALIO - 1

- Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, doble-"dummy" y multicéntrico
- 164 pacientes
- Objetivo:
 - Comparar la incidencia de TEV y la progresión de TVS con dos pautas posológicas distintas de nadroparina
- Tratamientos:
 - Nadroparina 0,3 ml (profiláctica)
 - Nadroparina dosis plena de tratamiento durante 10 días y la mitad el resto de días

- Resultados a los 3 meses:

	Dosis	
	Profilaxis	Ajustada a peso
Progresión TVS + Complicaciones TEV	7 (8,6%)	6 (7,2%)
Sangrado mayor	0	0
TIH	1	1

*Sin diferencias
significativas*

TEV = tromboembolismo venoso;
TVS = trombosis venosa superficial

Estudio VESALIO - 1



- **Conclusiones:**

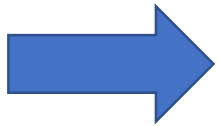
- No diferencia significativa entre ambas dosis
- Efecto rebote:
 - 2/3 partes de las complicaciones tromboembólicas del grupo de dosis adaptada al peso ocurrieron después de la finalización del tratamiento

Extraído de la publicación: “Este estudio no indica que la heparina sea necesariamente el mejor tratamiento para la TVS de la vena safena. Si la opción terapéutica incluye el uso de una HBPM, nuestros resultados pueden ser de ayuda para clínicos e investigadores. Muestran que las dosis terapéuticas de HBPM, administradas durante 1 mes no mejoran los resultados obtenidos con dosis profilácticas administradas durante el mismo período, en cuanto a la variable compuesta de extensión de la TVS y complicaciones trombo embólicas durante un seguimiento de 3 meses. Aunque las dosis terapéuticas administradas durante 1 mes parecen aportar una protección más efectiva contra la progresión de la TVS que las dosis profilácticas, su efecto se pierde tras la discontinuación del tratamiento”



Antes del estudio Calisto...

- **Evidencia clínica sobre el tratamiento de la TVS antes del estudio Calisto:**
 - Los beneficios y riesgos del tratamiento antitrombótico no estaban claros:
 - Ninguno de los estudios publicados habían mostrado un beneficio clínico significativo de los tratamientos evaluados comparados con placebo
 - Ninguna HBPM estaba aprobada específicamente para el tratamiento de la TVS
 - Uso extensivo de diversos tipos de agentes antitrombóticos en diferentes dosis y duraciones de tratamiento



Se requería un estudio aleatorizado a gran escala, con un periodo mínimo de 30 días ya que en tratamientos de duración más corta frecuentemente se había observado efecto rebote



Estudio Calisto

- **Objetivo:**
 - Valorar la eficacia y tolerabilidad de fondaparinux 2,5 mg vs placebo en pacientes con TVS aguda y aislada (sin TVP o EP concomitante)
 - El estudio fue controlado con placebo ya que ningún tratamiento había sido establecido como estándar en la clínica
- **Diseño**
 - Aleatorizado, doble ciego, doble control, internacional, multicéntrico

TVS = trombosis venosa superficial; TVP = trombosis venosa profunda;
EP = Embolismo pulmonar

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años con TVS aguda sintomática de las extremidades inferiores de al menos 5 cms y trombo al menos a 3 cm de la conjunción safeno femoral,
- confirmada por Ultrasonografía
- Sin TVP o EP concomitante en la inclusión

- **Criterios de exclusión:**

- TVP (verificada con ultrasonografía) y/o EP
- TVS con el trombo a < de 3 cm de la unión safeno-femoral
- Pacientes con TVP/EP documentada en los 6 meses previos
- Pacientes con un cáncer activo en los últimos 6 meses
- Fallo renal severo (CrCl<30 mL/min)



Estudio Calisto: diseño del estudio

CALISTO

3.002
pacientes
con TVS

A

2.5 mg **fondaparinux** s.c. una vez/día, n=1.502

Tratamiento doble-ciego durante 45 días

Seguimiento

placebo s.c. una vez/día, n=1.500

+ medidas básicas:

- Medias elásticas de compresión
- Antiinflamatorios no esteroideos tópicos
- Los analgésicos estaban permitidos

Día 45 ± 2

Día 75 ± 2

TVS = trombosis venosa superficial

Decousus H et al. N Engl J Med 2010; 363: 1222-1332.

- **Variable de eficacia:**
 - Acumulación de complicaciones trombo embólicas y mortalidad por cualquier causa hasta el día 47:
 - EP sintomática, no letal (verificada por TC o V-P/ escintigrafía) o letal
 - TVP sintomática (verificada por ultrasonografía de compresión)
 - TVS recurrente sintomática (verificada por ultrasonografía de compresión)
 - Extensión sintomática de la TVS inicial (hasta la unión safeno-femoral; verificada por ultrasonografía de compresión)
- **Variable de seguridad:**
 - Sangrado mayor hasta el día 47
(en todos los pacientes aleatorizados que al menos recibieron una dosis)

TVS = trombosis venosa superficial; TVP = trombosis venosa profunda;
EP = Embolismo pulmonar;



Estudio Calisto: Resumen de resultados

- **Comparación de Fondaparinux vs placebo a los 45 días: 30 días de seguimiento**
- **Primer ensayo que muestra una reducción significativa de las variables estudiadas**
- **Reducción de las variables sintomáticas en un 85% (recurrencia, extensión, TVP,EP): Tasa de incidencia 0,9% vs 5,9%; $p < 0,001$; NNT=20**
- **La eficacia se mantiene en el seguimiento (1,2% versus 6,3%; $p < 0,001$)**
- **Incidencia de sangrado mayor muy baja en ambos grupos (0,1%; 1/1.500 pacientes)**
- **No se reportaron casos de trombocitopenia con fondaparinux**
- **Elevada adherencia al tratamiento: más del 90% de los pacientes se inyectaron a sí mismos**

TVP = trombosis venosa profunda;
EP = Embolismo pulmonar;

Conclusiones

- La evidencia del beneficio en el tratamiento de la TVS es moderada siendo necesario individualizar la necesidad de inicio del tratamiento en función del riesgo de cada paciente.
- La interpretación de los resultados del estudio CALISTO debe hacerse como evidencia para la anticoagulación en general asumiendo que las dosis profilácticas de HBPM y de fondaparinux tienen una eficacia y seguridad similares.
- La calidad de la evidencia para comparar fondaparinux con las HBPM es baja, dado que no existe hay comparación directa en pacientes con TVS.
- En trombos a menos de 3 cm del cayado de la safena debe anticoagularse con HBPM a dosis de tratamiento como si de una TVP se tratase.

INTERNATIONAL ANGIOLOGY
Official Journal of the International Union of Angiology

Volume 32

No. 2 (April 2013)

CONTENTS

PREVENTION AND TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

International Consensus Statement
(Guidelines according to scientific evidence)

*Under the auspices of the
Cardiovascular Disease Educational and Research Trust,
European Venous Forum,
North American Thrombosis Forum,
International Union of Angiology and
Union Internationale du Phlebologie.*

Las recomendaciones en la literatura:

- La **HBPM a dosis intermedias** durante al menos un mes es recomendada (nivel de evidencia: moderada)
- **Fondaparinux 2,5 mg al día** durante al menos cuatro semanas es un tratamiento eficaz (nivel de evidencia: alto)

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians



Antithrombotic Therapy for VTE Disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Clive Kearon, Elie A. Akl, Anthony J. Comerota, Paolo Prandoni, Henri Bounameaux, Samuel Z. Goldhaber, Michael E. Nelson, Philip S. Wells, Michael K. Gould, Francesco Dentali, Mark Crowther and Susan R. Kahn

Chest 2012;141:e419S-e494S
DOI 10.1378/chest.11-2301

Las recomendaciones:

- En pacientes con TVS de los miembros inferiores de al menos 5 cms de extensión, sugerimos el uso de una dosis profiláctica de HBPM o fondaparinux durante 45 días sobre la no anticoagulación (Grado 2B).
- En los pacientes con TVS que están tratados con anticoagulación, sugerimos fondaparinux 2,5 mg diarios sobre la dosis profilácticas de HBPM (Grado 2C). (por tener aprobación de la indicación en ficha técnica)



Gracias

