

FORMACIÓN CONTINUADA – RECOMENDACIONES DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica

J.E. Carrasco Carrasco^{a,*}, J. Polo García^b y S. Díaz Sánchez^c

^aCentro de Salud J.H. Gómez Tornero, Abarán, Murcia, España

^bCentro de Salud de Torrejoncillo, Cáceres, España

^cCentro de Salud Pintores Parla, Madrid, España

Recibido el 21 de julio de 2009; aceptado el 10 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 10 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Enfermedad tromboembólica venosa;
Trombosis venosa profunda;
Heparinas de bajo peso molecular;
Factores de riesgo;
Profilaxis de paciente ambulatorio;
Atención primaria

KEYWORDS

Venous thromboembolic disease;
Deep venous thrombosis;
Low molecular weight heparins;
Risk factors;

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), que comprende la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar, constituye un problema de salud por su alta incidencia, morbimortalidad y costes sociosanitarios. El mejor tratamiento es la profilaxis de ésta. Aunque la clase sanitaria ha asumido mayoritariamente la instauración de la profilaxis en el paciente quirúrgico o traumatológico, no ha ocurrido lo mismo en el paciente con patología médica, tanto hospitalizado como ambulatorio. El paciente con patología médica presenta ETE de forma más frecuente y más grave que el quirúrgico o el traumatológico cuando no se instaura la profilaxis adecuada. La correcta estratificación del riesgo que presenta este tipo de sujeto nos inducirá a instaurar la prevención más idónea para la ETE. En la valoración de riesgo, la guía PRETEMED ha aportado la descripción de los factores de riesgo de ETE relacionados con el paciente con patología médica, definiendo unas recomendaciones sobre la instauración de la profilaxis en este tipo de pacientes hospitalizados o ambulatorios.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Prevention of venous thromboembolic disease in outpatients with medical conditions

Abstract

Venous thromboembolic disease (VTED), that includes deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism, constitutes a health problem due to its high incidence, morbidity-mortality and socio-health care costs. The best treatment is its prophylaxis. Although the health care class has most assumed the establishment of prophylaxis in the surgical or trauma patient, the same has not occurred in the hospitalized patient or out-patient with a medical condition. The patient with a medical condition has VTED more frequently and more severely than the surgical or trauma patient when adequate

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ecarrascoc@semergen.es (J.E. Carrasco Carrasco).

Out-patient
prophylaxis;
Primary care

prophylaxis is not established. Correct staging of the risk presented by this type of subject will lead us to establish the best prevention for VTED. In the evaluation of risk, the PRETEMED guide has provided the description of the risk factors of VTED related with the medical patient, defining some recommendations on the establishment of the prophylaxis in this type of hospitalized patient or out-patient.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

La oclusión parcial o total de la luz venosa del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores por un trombo de fibrina da lugar al cuadro conocido como trombosis venosa profunda (TVP). En la evolución de este trombo puede ocurrir el desprendimiento de un fragmento que, viajando por el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, se enclava en el árbol arterial pulmonar, dando lugar a la tromboembolia pulmonar (TEP). Ambos cuadros, íntimamente relacionados, constituyen la entidad patológica denominada enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE).

La ETEVE, con una incidencia de 1–2 casos/1.000 habitantes/año y una prevalencia del 3–5%, se erige actualmente como la 3.^a causa de muerte cardiovascular, tras la cardiopatía isquémica y el ictus. Actualmente supone la causa más frecuente de muerte evitable en hospitales. Se le atribuye una mortalidad del 14–17% a los 3 meses, siendo del 29% a los 7 días en el caso de la TEP o del 39% al año en el caso de los ancianos, y recurre en un 20–25% de los casos a los 5 años del diagnóstico; además, la TEP debuta en un 25% de las ocasiones como una muerte súbita. El coste sanitario de la enfermedad es muy alto, situándose alrededor de los

60.000 € en el año 2005, y viene acompañado de un coste social también elevado por la ocupación de camas, incapacidades laborales y la disminución de la calidad de vida del paciente debido a su alta morbilidad (síndrome postrombótico, hipertensión pulmonar, complicaciones hemorrágicas del tratamiento)¹.

La reducción de la carga de la ETEVE requiere una prevención primaria efectiva, un diagnóstico temprano, un tratamiento apropiado del proceso trombótico agudo y una prevención secundaria eficaz².

Se han identificado numerosos factores de riesgo (FR) para la ETEVE; sin embargo, la magnitud del riesgo conferido varía de unos a otros y hay evidencia de que el riesgo de ETEVE se incrementa proporcionalmente al número de FR predisponentes presentes, de forma que el 85% de los pacientes con TVP tenía al menos un FR, y más del 50% tenía al menos dos en el estudio de Samama et al³. Se han dividido en generales, relacionados con la cirugía y los traumatismos, hereditarios y los relacionados con circunstancias o patologías médicas (tabla 1)¹.

Aunque la frecuencia de la ETEVE sea superior en pacientes sometidos a cirugía (15–60%) que en los ingresados por patología médica (10–20%), estos últimos constituyen la mayoría de los ingresos hospitalarios, por lo que la

Tabla 1 Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa

Generales	Asociados a cirugía y traumas	Asociados a condiciones médicas
Edad	Cirugía general mayor	Lesiones neurológicas (plejía en MMII)
Inmovilización >3 días	Cirugía de fracturas	Neoplasias
ETEVE previa	Fracturas	Tratamiento del cáncer (hormonal, quimioterapia, radioterapia)
Tratamiento estrogénico (anticonceptivos, THS)	Marcapasos	
	Catéter central venoso	
Embarazo/puerperio	Esfuerzo muscular violento	EPOC descompensado
Viajes prolongados	<i>Genéticos (trombofilias)</i>	Síndrome nefrótico
	Mutación 20210A	Infección grave. Sepsis
Tabaquismo	Factor V Leiden	Infarto agudo de miocardio
Obesidad	SAFL primario	Insuficiencia cardíaca
Varices	Déficit AT, PC, PS	Enfermedad inflamatoria intestinal
Tromboflebitis superficial	Disfibrinogenemias	
Mal estado general	Hiperhomocisteinemia	SAFL adquirido
	Déficit plasminógeno	Insuficiencia renal crónica
	Aumento factores VIII, IX	Mieloma
		Hemoglobinuria paroxística
		Tratamiento antipsicótico
		Quemaduras

AT: antitrombina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa; MMII: miembros inferiores PC: proteína C, PS: proteína S; SAFL: síndrome antifosfolípido; THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

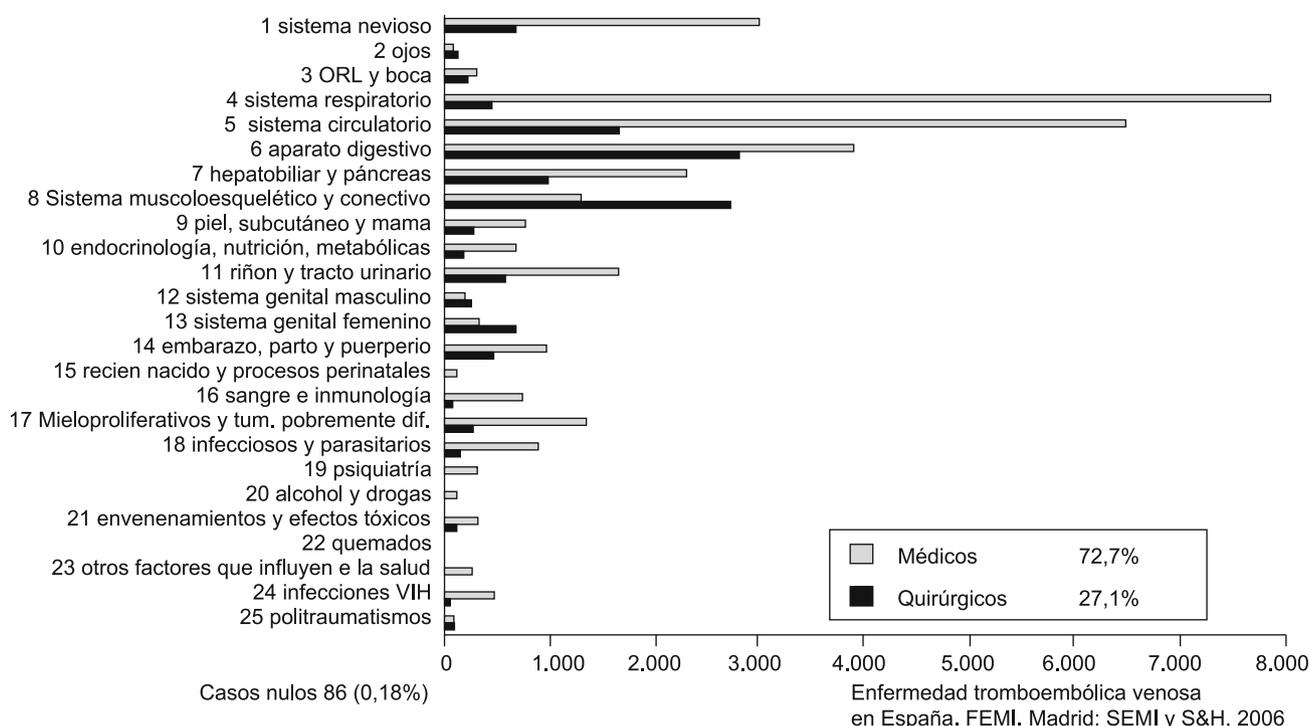


Figura 1 De los pacientes ingresados en el hospital que desarrollaron una enfermedad tromboembólica venosa (ETE), el 72,7%, es decir, 3 de cada 4, son enfermos cuyo motivo de ingreso en el hospital fue una enfermedad médica. Solamente el 27% de los pacientes que estando ingresados en el hospital desarrollan una ETE, ésta es consecuencia de la intervención quirúrgica que se le ha practicado (datos del Ministerio de Sanidad).

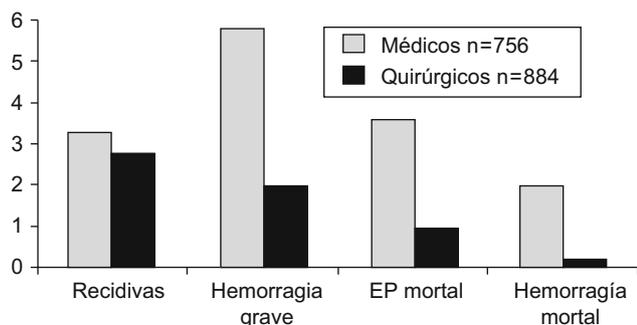


Figura 2 La gravedad de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos es superior a pacientes quirúrgicos. EP: embolia pulmonar.

frecuencia de la ETEV es mayor en ellos⁴. Así, la hospitalización por una enfermedad médica aguda está independientemente asociada a un incremento de 8 veces el riesgo relativo de ETEV, de forma que el 50–70% de accidentes tromboembólicos sintomáticos y el 70–80% de TEP ocurren en estos pacientes no quirúrgicos⁴. Además, la ETEV en pacientes con un proceso médico es más grave que con uno quirúrgico porque presentan 4 veces más muertes por TEP, tienen 3 veces más tasa de hemorragias graves y 9 veces más de hemorragias mortales. Las principales patologías implicadas fueron insuficiencia cardíaca, enfermedades pulmonares, infecciones agudas y neoplasias⁵ (figs. 1 y 2).

La necesidad de la tromboprolifaxis en pacientes con patología médica y otros FR se basa en el carácter silente de la ETEV, en las consecuencias deletéreas de no realizar

profilaxis, en el alto coste sociosanitario de las complicaciones y en la probada eficacia de su indicación^{4,6–9} (tabla 2).

Si bien se le ha dado gran importancia a la prevención de la ETEV en pacientes quirúrgicos ortopédicos y traumatológicos, no ha ocurrido así con el grupo de pacientes sometidos a otro tipo de cirugía y mucho menos con pacientes que padecen una enfermedad médica, quizá porque la información disponible en pacientes con procesos médicos es cualitativa y cuantitativamente menor. En el marco extrahospitalario, la tromboprolifaxis de estos pacientes encamados o inmovilizados en su domicilio es un problema aún no resuelto. También, en algunas circunstancias, el riesgo de ETEV en pacientes hospitalizados no desaparece con el alta, y la profilaxis debe mantenerse en su domicilio hasta que desaparezca aquel; pero en otras ocasiones, el riesgo de ETEV aparece aun sin precisar el ingreso hospitalario y es aquí donde el médico de atención primaria (AP) juega un papel destacado en la profilaxis de la enfermedad.

Situaciones de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en el paciente con patología médica de ámbito extrahospitalario

Aunque la mayoría de los estudios se realizan en el ámbito hospitalario y la información sobre pacientes con patología médica es cualitativa y cuantitativamente menor que en pacientes quirúrgicos, las situaciones de riesgo de ETEV no son exclusivas del hospital, ya que los perfiles de pacientes con riesgo de ETEV en AP no difieren mucho con respecto a la población hospitalaria^{3,10–14}. Del mismo modo, las

Tabla 2 Estudios de prevención en pacientes con patología médica

Estudio	MEDENOX n=738	PREVENT n=3.681	ARTEMIS n=849
Objetivo	TVP (flebo) o TEP clínica	TVP (eco) o TEP clínica	TVP (flebo) o TEP clínica
Fármaco	Enoxaparina 20 o 40 mg/día	Dalteparina 5.000 UI/día	Fondaparinux 2,5 mg/día
Grupo placebo	14,9%	5,0%	10,5%
Grupo profilaxis	5,5%	2,6%	5,6%
RRR	63%; p<0,0002	48%; p=0,002	47%; p=0,039
NNT	10	45	20
Los 3 principales estudios de profilaxis llegan a una conclusión prácticamente idéntica: la instauración de profilaxis consigue reducir a casi la mitad la incidencia de TVP o TEP en pacientes médicos			
Metaanálisis de Dentali et al en el que se demuestra cómo la profilaxis reduce el riesgo de TEP y TVP en pacientes con enfermedades médicas			
n=19.958		RRR	
TEP sintomático		58%	
TVP sintomática		53%	
ARTEMIS: Arixtra for Thromboembolism Prevention in a Medical Indications Study; MEDENOX: Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group; PREVENT: prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients; Eco: ecografía; flebo: flebografía; NNT: número necesario de pacientes para tratar; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; RRR: reducción del riesgo relativo con profilaxis.			

circunstancias de riesgo no acaban con el alta hospitalaria, prolongándose éstas en el tiempo, y, junto con la aparición de situaciones que aumentan el riesgo de ETEV sin necesidad de ingreso hospitalario, implican al médico de familia en el manejo de la tromboprofilaxis de estos pacientes.

Los FR de la ETEV y las situaciones asociadas a la patología médica han sido descritos recientemente en la guía para la prevención de la ETEV en pacientes con patología médica (prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en paciente médico [PRETEMED])¹⁵. Esta guía describe y pondera los diferentes FR relacionados con la ETEV en un intento de calcular el riesgo ajustado que presenta el enfermo con patología no quirúrgica para establecer unas recomendaciones a la hora de facilitar la toma de decisiones en la práctica diaria.

Enumera los factores relacionados sobre la base de aquellos que son de bajo, moderado o alto riesgo y los clasifica por pesos, según la incidencia de la ETEV (tabla 3).

Paciente ambulatorio de riesgo con patología médica

Los pacientes hospitalizados por procesos médicos adquieren riesgo de ETEV especialmente elevado si pertenecen al grupo de edad avanzada, padecen determinadas afecciones crónicas (como la insuficiencia cardíaca o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o agudas (como la sepsis), su estado general está deteriorado o se ven sometidos a inmovilización. Pero estas circunstancias se dan también en pacientes que, por su menor gravedad o por hallarse en fase subaguda del proceso, siguen régimen ambulatorio o de hospitalización domiciliaria¹⁶. Así concluyen autores como Samama³, afirmando que la incidencia de TVP aumenta a medida que confluyen diversos contingentes (más del 85% de los pacientes con TVP tenía al menos un FR, y más del 50% tenía al menos dos, mientras que más del 80% de los controles presentaba uno o ninguno) y, dado que alrededor

del 60% de las ETEV acontecen después de la hospitalización y que el 60% de ellas a su vez incide en pacientes no quirúrgicos, el riesgo de ETEV podría no limitarse al ingreso médico en su fase aguda, sino extenderse al medio ambulatorio y de hospitalización domiciliaria. Los autores recomiendan que se valore el riesgo individual de que se presente una TVP en pacientes con patología médica incluso extrahospitalariamente.

El perfil de riesgo del paciente ambulatorio subsidiario de tromboprofilaxis vendría definido por una situación precipitante que se añade al padecimiento de un proceso o a una situación médica de riesgo. De todas ellas, quizá la inmovilización/encamamiento sea el factor asociado más frecuente en el medio extrahospitalario. Esto habría que aplicarlo también al paciente institucionalizado (residencia de ancianos, hogares de día) y a pacientes con movilidad reducida, como es el caso de aquellos que realizan viajes de más de 6 h de duración en cualquier medio de transporte. En la tabla 4 se han definido varios escenarios de riesgo y la recomendación de hacer o no profilaxis de la ETEV.

Aportaciones de la guía PRETEMED. Cálculo del riesgo ajustado del paciente con patología médica y necesidad de tromboprofilaxis

Es cierto que existen diversos obstáculos a la hora de implementar la tromboprofilaxis del paciente con patología médica en AP (tabla 5) y que los escenarios que se pueden presentar, derivados de las distintas combinaciones de FR, son diversos y variados. Para ello, una de las aportaciones más reseñables de la guía PRETEMED ha sido el diseño de una tabla de cálculo del riesgo de ETEV en procesos médicos. A partir de la ponderación del nivel de riesgo, se ha elegido la necesidad de intervención farmacológica cuando el cómputo global ha sido mayor o igual a 4, que correspondería a una incidencia de ETEV del 20%, riesgo a partir del cual se recomienda anticoagular.

Tabla 3 Peso de los distintos factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no quirúrgicos ni con traumatismos mayores según la guía PRETEMED 2007

Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con patología médica					
Sin riesgo	Riesgo bajo		Riesgo medio	Alto riesgo	
Peso 0	Peso 1 (incidencia de ETEV < 0,99%)	Peso 2 (incidencia de ETEV 1–9,9%)	Peso 3 (incidencia de ETEV 10–19,9%)	Peso 4 (incidencia de ETEV 20–29,9%)	Peso 5 (incidencia de ETV 30–39,9%)
Sedentarismo	Edad > 60 años	Encamamiento > 4 días en > 50 años	EPOC descompensada grave	Embarazo+ETEV previa	TVP previa con trombofilia
Marcapasos Raloxifeno a partir del 3.º año	Embarazo Puerperio			Mieloma múltiple+quimioterapia+talidomida	
Trombocitosis Varices	Anticonceptivos orales	TVP previa ICC clase III NYHA	ACV con parálisis EI ICC clase IV NYHA	Neoplasia mama+quimioterapia	
Catéter epidural DIU	Tratamiento hormonal sustitutivo	Infección aguda grave			
Etilismo HPN Hepatopatía Ranelato estroncio	Neoplasias	Síndrome nefrótico	IAM	C. Pulmón+cirugía C. Pulmón+quimioterapia C. Pulmón+metástasis	
Síndrome mieloproliferativo Estimuladores ováricos	Antipsicóticos	Enfermedad inflamatoria intestinal activa	Traumas EI sin cirugía		
Ocupación	Inhibidores de la aromatasa				
Ubicación del paciente		Vasculitis: enfermedad de Behçet, enfermedad de Wegener			

Riesgo desconocido:	Tamoxifeno	Embarazo+trombofilia
Dislipemia		
Insuficiencia renal crónica	Raloxifeno, durante 2 primeros años	1.º episodio de TVP espontánea
Género		
Viaje avión <6 h	Diabetes mellitus	Trombofilias: anticuerpos antifosfolipídicos
	Hiperhomocisteinemia	Déficit antitrombina
	Hiperlipoproteinemia (a)	Déficit proteína C o S
	VIH	Factor v Leiden en >60 años
	Obesidad (IMC > 30)	
	Tabaquismo: >35 cigarrillos/día	
	Parálisis de EI como secuela de ACV	
	Viaje en avión >6 h	
	Trombofilias:	
	Factor VIII	
	Factor v Leyden	

ACV: accidente cerebrovascular; DIU: dispositivo intrauterino; EI: extremidades inferiores; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; TVP: trombosis venosa profunda; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 4 Algunas situaciones de riesgo en atención primaria y recomendaciones sobre la profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en el paciente médico

No se recomienda cuando existe como único factor de riesgo uno de los siguientes:	Se sugiere	Se recomienda
Edad	Embarazadas+riesgo alto de ETEV	> 50 años+encamamiento por patología médica
Tabaco	Embarazo o puerperio+encamamiento+otro FR	Viaje en avión > 6 h+alto riesgo de inmovilización+presencia de FR individuales
Anticonceptivos hormonales o THS	Embarazo o puerperio+2 circunstancias clínicas de riesgo	Ictus isquémico+déficit motor en MI+bajo riesgo de hemorragia intracraneal
Tratamiento antidepresivo Tratamiento antipsicótico	Infección aguda grave en no encamados+otros FR ICC clase III de la NYHA+otros FR (edad > 60, obesidad y/o encamamiento)	Infección grave+encamamiento Traumatismos de MI con fractura durante el período de inmovilización con férula o vendaje
Catéter venoso central	Traumatismo en MI sin fractura+otros FR	EPOC descompensada+encamamiento u otros FR
Tratamiento con inhibidores de la aromatasa	Brote de enfermedad intestinal inflamatoria+encamamiento u otras circunstancias de riesgo, salvo contraindicación por hemorragia digestiva activa	Trombofilia+antecedente de TVP+otro FR, mientras dure la exposición al FR intercurrente
Tras implantación de marcapasos Tamoxifeno/raloxifeno Diabetes mellitus EPOC estable Hiperhomocisteinemia Infección por VIH Neoplasia Obesidad Parálisis de MI por ACV Trombofilia sin antecedente de TVP TVP o tromboflebitis superficial Varices Vasculitis	Síndrome nefrótico+encamamiento	

ACV: accidente cerebrovascular; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; FR: factor de riesgo; THS: tratamiento hormonal sustitutivo; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; NYHA: New York Heart Association; MI: miembros inferiores; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 5 Obstáculos para una adecuada tromboprofilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en atención primaria

1. Variabilidad entre profesionales
2. Falta de percepción de que la ETEV es potencialmente mortal
3. Ausencia de percepción del alto riesgo por heterogeneidad de los pacientes
4. Falta de tiempo en la consulta
5. Escasas escalas y/o desconocimiento de la estratificación del riesgo
6. Temor a complicaciones hemorrágicas
7. Falta de formación en el manejo de la ETEV
8. Desconocimiento de la relación coste-beneficio

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

De esta forma, la incertidumbre del balance riesgo-beneficio de la instauración de tromboprofilaxis en el paciente médico ambulatorio ha quedado más clarificada, puesto que la guía PRETEMED no sólo presenta las evidencias sobre el riesgo de ETEV en una tabla en la que se ha adjudicado un peso específico a cada circunstancia de riesgo, sino que también ha elaborado otra en la que se pueden valorar los escenarios que se presentan habitualmente en la práctica diaria como combinación de circunstancias (fig. 3).

Para calcular el riesgo ajustado de cada paciente con patología médica, utilizaremos la tabla si el paciente presenta al menos un proceso precipitante (gris) o un proceso asociado con peso ajustado mayor o igual a 2.

A partir de ahí, iremos sumando circunstancias de acuerdo con el peso ajustado otorgado. Cuando la suma de puntuación sea entre 1–3, se considerará el uso de medidas físicas. Si la puntuación es mayor que 4, existe una

		Ponderación ajustada: (pesos)		
		1	2	3
Procesos precipitantes	Embarazo/puerperio* Viajes en avión>6 horas	EII activa Infección aguda grave IC clase III Neoplasia	ACVA (parálisis MM II) EPOC (descompensación) IAM, IC clase IV ^d Mieloma con QT ^d Traumatismo MM II (sin CX)	
Procesos asociados	DM Hiperhomocisteinemia Infección por VIH Parálisis de MM II TVS previa	S. nefrótico Trombofilia ^d TVP previa ^c Vasculitis (Beçhet/Wegener)		
Fármacos	ACH, THS Antidepresivos Antipsicóticos Inhibidores aromataza Tamoxifeno, Raloxileno	Quimioterapia		
Otros	Catéter venoso central Edad>60 años Obesidad (IMC>28) Tabaquismo>35 c/d	Encamamiento > 4 ds		

Riesgo ajustado	Recomendación
1-3	Considerar uso de medidas físicas
4	Se sugiere HBPM
>4	Se recomienda HBPM

**GUÍA
PRETEMED
2007**

RA = procesos precipitantes (gris) +
Otras circunstancias de riesgo (negro)

Aplicar solo si al menos existe un
proceso gris o un proceso
asociado con peso≥2

Figura 3 Tabla para el cálculo del riesgo ajustado y recomendaciones profilácticas en el paciente médico.

ACH: anticonceptivos hormonales; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; CX: cirugía; DM: diabetes mellitus; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; QT: quimioterapia; RA: riesgo absoluto; THS: tratamiento hormonal sustitutivo; TVP: trombosis venosa profunda; TVS: trombosis venosa superficial.

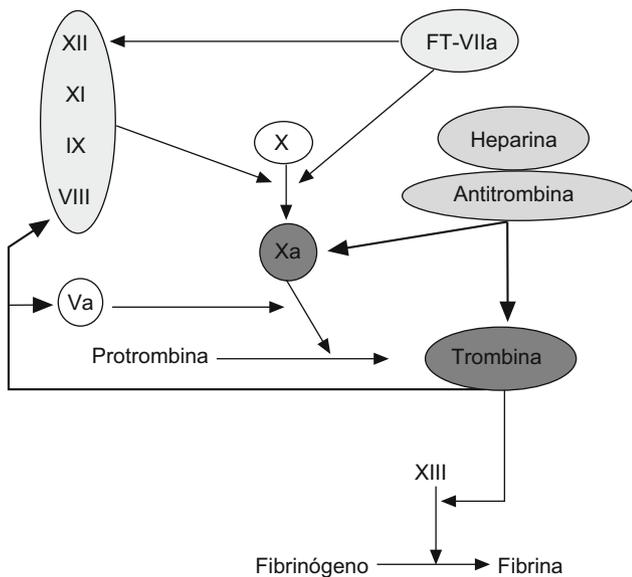


Figura 4 Mecanismo de acción de la heparina (FT: factor tisular).

recomendación fuerte, alta confianza y poca incertidumbre, que indican que los beneficios claramente superan los riesgos al instaurar una profilaxis farmacológica con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Si la puntuación es 4, la recomendación de inicio de profilaxis farmacológica con HBPM es más débil, indicando que los beneficios probablemente superan los riesgos. En este caso, es de esperar variabilidad en la práctica médica, pero la decisión puede tomarse basándose en otros factores individuales.

Medios para realizar tromboprolifaxis de la enfermedad tromboembólica venosa

- Medidas generales.** La deambulacion precoz, la elevación de las extremidades inferiores, la hidratación adecuada del paciente y los ejercicios antiestasis venosa constituyen medidas importantes en la prevención de la ETEV.
- Compresión elástica externa.** La terapia compresiva mediante medias o vendajes es un método preventivo seguro y moderadamente eficaz. Las medias de compresión gradual reducen la distensión patológica venosa, mejoran la insuficiencia valvular y reducen el volumen de sangre venosa en las extremidades inferiores acelerando el retorno venoso. También aumentan la actividad fibrinolítica parietal, disminuyendo el riesgo de trombosis. En una revisión sistemática de Roderick et al¹⁷, el uso de medias de compresión gradual en monoterapia redujo la incidencia de TVP en un 66% frente al grupo control (p=0,00001). Asimismo, cuando la compresión se asociaba a medidas farmacológicas, se producía una reducción adicional del 60% de TVP. Datos similares fueron también publicados en una revisión Cochrane por Amaragiri et al¹⁸. En pacientes encamados se pueden utilizar medias de compresión normal según la normativa española. En pacientes de alto riesgo se deben utilizar las de compresión fuerte (presión en tobillo de 30 mmHg)^{15,19}. Una de las ventajas de la terapia compresiva es que se puede utilizar en pacientes con alto riesgo de sangrado⁴. No debemos olvidar las situaciones en las que está contraindicada la terapia compresiva de forma absoluta, como ocurre en pacientes con isquemia arterial y dermatitis, artritis reumatoide en fase aguda, neuropatía

Tabla 6 Características de las heparinas

Preparado	Pico plasmático (h)	Actividad anti-Xa/IIa	T _{1/2} (vida media en horas)	Neutralización por protamina
HNF	3	1	1,5	100%
Nadroparina	2,2-4,6	2,5-4,6	3,3	57,7%
Enoxaparina	2-4	3,3-5,3	4,5	54,2%
Bemiparina	3-6	8,1	5,3	31%
Tinzaparina	4-6	1,5-2,5	3,3	85,7%
Dalteparina	2,8-4	1,9-3,2	3,5	74%

HNF: heparina no fraccionada.

Tabla 7 Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Dosis profilácticas de las distintas heparinas de bajo peso molecular según el riesgo

	Nadroparina	Bemiparina	Enoxaparina	Dalteparina	Tinzaparina
Riesgo moderado	2.850 UI (0,3 ml)	2.500 UI (0,2 ml)	2.000 UI* (20 mg)	2.500 UI (0,2 ml)	3.500 UI
Riesgo alto	3.800 UI (0,4 ml) (51-70 kg)	3.500 UI (0,2 ml)	4.000 UI (40 mg)	5.000 UI (0,2 ml) o 2.500 UI/12 h	4.500 UI (60-90 kg)
Nombre	5.700 UI (0,6 ml) (> 70 kg) Fraxiparina	Hibor	Clexane	Fragmin	50 UI/kg (<60 o >90 kg) Innohep
	0,3 ml/2.850 UI	2.500 UI/0,2 ml	40 mg/0,4 ml	2.500 UI/0,2 ml	-10.000 UI/ml:
	0,4 ml/3.800 UI	3.500 UI/0,2 ml		5.000 UI/0,2 ml	0,35 ml
	0,6 ml/5.700 UI				0,45 ml
					-20.000 UI/ml:
					0,5 ml
					0,7 ml
					0,9 ml

*Ficha técnica del producto.

Tabla 8 Contraindicaciones relevantes de las heparinas

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> • Alergia a heparina • Trombopenia • Diátesis hemorrágicas graves • Procesos hemorrágicos activos • Úlcus gastroduodenal activo • Hipertensión grave no controlada • Hemorragia intracraneal reciente • Cirugía neurológica y algunos tipos de cirugía oftálmica reciente; si la evolución es correcta, reiniciar a las dos semanas • Aneurisma intracerebral 	<ul style="list-style-type: none"> • Retinopatía hemorrágica (dependiendo de su gravedad) • Mala absorción intestinal • Disminuidos psíquicos • Cirugía o traumatismo reciente, según el riesgo hemorrágico • Epilepsia no controlada • Pericarditis con derrame • Endocarditis bacteriana • Pacientes con pronóstico vital infausto a corto plazo • Alcoholismo activo • Insuficiencia renal • Insuficiencia hepática grave • Gestación: últimas semanas de embarazo o posparto inmediato

diabética, alergia al tejido o relativa, como es el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva descompensada y de la hipertensión arterial¹⁹.

C. Fármacos anticoagulantes

a) *Heparinas*. Las heparinas son glucosaminoglicanos constituidos por una mezcla de largas cadenas de unidades de sacáridos. Actúan potenciando la actividad neutralizante de la antitrombina sobre el factor xa, además de los factores IXa, XIa y XIIa (acción antitrombótica). De forma secundaria, participa en la inactivación de la trombina (factor IIa) (acción anticoagulante) (fig. 4). En la actualidad disponemos de la heparina no fraccionada (HNF) y de las HBPM. Estas últimas derivan de la HNF por despolimerización química o enzimática.

Las HBPM poseen una biodisponibilidad cercana al 90% tras inyección subcutánea, con un efecto anticoagulante más predecible que las HNF, por lo que no precisan monitorización plasmática de niveles, salvo circunstancias especiales (obesidad importante o insuficiencia renal). Si se requiere monitorización, se deben solicitar los niveles anti-xa tras 4 h de la dosis. Poseen una vida media más larga que las HNF y se pueden administrar cada 12 o 24 h; tienen menor riesgo de osteoporosis y de trombocitopenia inducida, así como de hemorragias graves²⁰.

Además, su seguridad y eficacia en la prevención del paciente con patología médica viene avalada por numerosos estudios clínicos⁴.

Todo ello las hace ser las heparinas de elección para el paciente con patología médica en el medio ambulatorio. Un concepto importante es que las HBPM son fármacos distintos y no intercambiables y que, con cada producto, varía también su capacidad antitrombótica (aunque posean igual actividad anti-Xa) y su riesgo hemorrágico, por lo que *no se recomienda sustituir una por otra una vez iniciado el tratamiento*^{1,20,22}. En las *tablas 6 y 7* se describen sus características principales y la dosificación en la prevención de la ETEV.

Los efectos adversos más frecuentes de las heparinas son la hemorragia y la trombocitopenia, por lo que se debe hacer un control analítico a la semana de tratamiento. Las hemorragias suelen ser más frecuentes en edad avanzada, insuficiencia renal, cirugía reciente, lesiones locales, traumatismos, alteraciones en la hemostasis, uso de antitrombóticos o ácido acetilsalicílico, aunque su porcentaje es mínimo²⁰. El sulfato de protamina neutraliza totalmente tanto la actividad antitrombina de las heparinas como la actividad anti-Xa de la HNF, pero sólo parcialmente la actividad anti-Xa de la HBPM, que varía en función del compuesto estudiado (tinzaparina al 85,7%; dalteparina al 74%; fraxiparina al 57,7%, y enoxaparina al 54,2%)²¹.

Las contraindicaciones se describen en la *tabla 8*.

- b) *Anticoagulantes orales. Cumarinas.* Los dos cumarínicos autorizados en España son acenocumarol y warfarina, que actúan como antagonistas de la vitamina K, impidiendo la síntesis de factores II, VII, IX y X así como de las proteínas C y S. Su acción máxima se desarrolla a los 3–4 días y cuando se suspenden, su efecto se mantiene durante 2 días en caso de acenocumarol o de 2–5 días en caso de warfarina. El objetivo para la prevención es alcanzar un INR de 2,5 (2–3). Su farmacocinética, efectos secundarios e interacciones son de sobra conocidos y no son objeto de este artículo por limitaciones de extensión, pudiendo acudir a bibliografía de referencia para más información²³. Es importante saber que cuando queramos pasar de un tratamiento subcutáneo con HBPM a cumarínicos, ambos fármacos deben administrarse de forma conjunta durante al menos 5 días, tras los que se harán controles del INR. Cuando se alcance el INR objetivo (2–3), se retirará la HBPM.
- c) *Fondaparinux.* Es un inhibidor indirecto selectivo del factor Xa a través de la potenciación de la antitrombina III, que se administra de forma subcutánea en dosis de 2,5 mg/día²⁰. Se ha aprobado con la indicación, entre otras, de prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes 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 agudas²⁴. Es un fármaco de uso hospitalario.
- d) *Nuevos anticoagulantes.* Numerosos fármacos anticoagulantes están siendo desarrollados para mejorar el perfil de seguridad y eficacia de los ya existentes. Algunos ya han sido comercializados para

la prevención de la ETEV en pacientes quirúrgicos y se esperan ensayos clínicos que den resultados en profilaxis de pacientes con patología médica. Tal es el caso de ribarixabán, apixabán y dabigatrán²⁵.

Duración de la profilaxis

Claramente, el riesgo de ETEV no desaparece con el alta hospitalaria, pero la duración de la profilaxis en estos pacientes con patología médica permanece incierta²⁶. En el estudio MEDENOX se mantuvo la profilaxis con HBPM durante 10±4 días, si bien se produjeron episodios poco relevantes de tromboembolia venosa varias semanas tras la suspensión de la profilaxis, lo que sugiere que el tratamiento pudo haber sido demasiado corto⁶. El estudio EXCLAIM (Extended Clinical Prophylaxis in Acutely ill Medical Patients) es el primero controlado y randomizado designado para evaluar la eficacia del tratamiento prolongado de profilaxis en pacientes con procesos médicos agudos inmovilizados de forma prolongada. Tras una dosis inicial de enoxaparina (40 mg/día) durante una media de 10 días, los pacientes son randomizados de forma doble ciego para recibir placebo o enoxaparina durante una media de 28 días adicionales. Los resultados preliminares del estudio determinan una reducción significativa de riesgo del 44% de ETEV, el 73% en ETEV sintomática y el 34% en ETEV asintomática, sin diferencia entre grupos para todas las causas de mortalidad y con un exceso de sangrado bajo pero más frecuente en el grupo de enoxaparina (5,7%, 0,6% mayores) frente a placebo (3,8%, 0,15% mayores)^{27,28}. Actualmente, parece apropiado recomendar una duración mínima de 10 días y mantenerla hasta que desaparezca el FR precipitante. La instauración de la profilaxis ha de establecerse de forma precoz (primeras 48 h).

Estrategias para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente ambulatorio con patología médica

La tromboprofilaxis en AP incluye la continuación domiciliaria de la profilaxis hospitalaria en pacientes posquirúrgicos o sometidos a inmovilizaciones por procesos traumatológicos. No obstante, la población diana del presente artículo son los pacientes subsidiarios de tromboprofilaxis que sólo son valorados en el ámbito extrahospitalario; es decir, aquellos en los que la indicación de la profilaxis corresponde, en exclusiva, al médico de AP.

Con objeto de determinar de forma sencilla y clara los perfiles clínicos subsidiarios de tromboprofilaxis farmacológica más frecuentes en AP se propone el algoritmo de la *figura 5*.

El elemento inicial que plantea la posibilidad de establecer la profilaxis domiciliaria debe ser la certeza o la sospecha fundada de un encamamiento prolongado y reversible. En el ámbito extrahospitalario este hecho constituye el factor precipitante que, de forma más determinante, altera el riesgo de sufrir un posible episodio de ETEV. Las situaciones clínicas que pueden dar lugar a estados de hipercoagulabilidad de la sangre son múltiples.

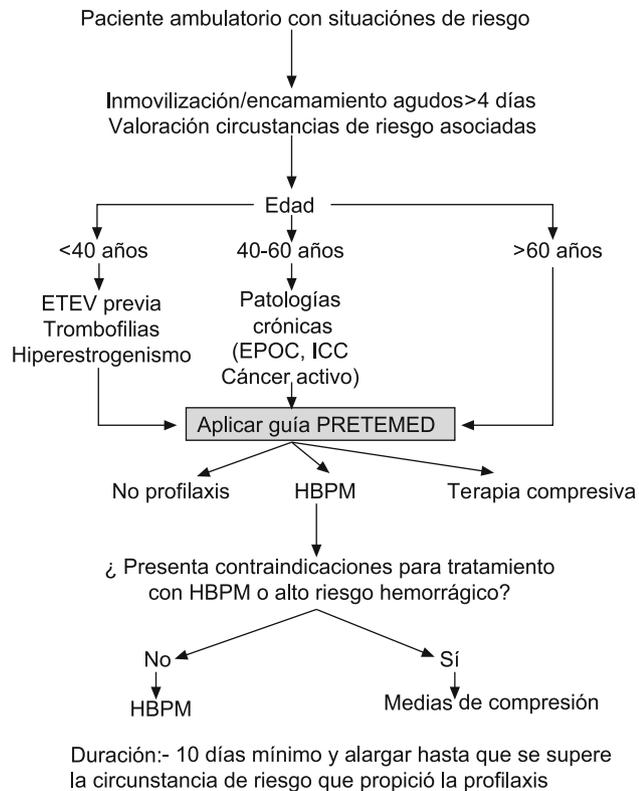


Figura 5 Algoritmo para la profilaxis del paciente con patología médica aguda de riesgo.

ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ICC: insuficiencia cardíaca crónica.

Las de mayor trascendencia o impacto en el ámbito de la AP, ya sea por su importancia o frecuencia, son las siguientes:

Edad. Existe un aumento lineal de la incidencia de la ETEV hasta edades muy avanzadas, con un riesgo relativo en los mayores de 60 años de 4 con respecto a los menores de esa edad. Por tanto, se recomienda que a todo paciente de más de 60 años encamado durante más de 4 días en su domicilio se le ponderen todos los FR de la ETEV y se actúe en consecuencia. En pacientes más jóvenes, la edad y el encamamiento por sí solos no justifican la profilaxis, pero el riesgo de ETEV sí se incrementa de forma evidente si el paciente es portador de ciertas patologías crónicas, por lo que ante su presencia también se recomienda la cuantificación de todos los FR. En los pacientes jóvenes, menores de 40 años, el riesgo de ETEV es muy bajo y la prevalencia de las enfermedades crónicas también, por lo que sólo estaría justificada la ponderación de todos los factores en situaciones de alto riesgo de ETEV, como lo es el antecedente de un episodio previo de TVP o TEP, o de situaciones de menor riesgo pero muy frecuentes, como los estados de hiperestrogenismo.

Patologías relacionadas con un mayor riesgo de ETEV. Son múltiples las enfermedades que se han relacionado con una mayor incidencia de ETEV. Dentro de estas patologías crónicas, las descompensaciones de la insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son las situaciones prevalentes en AP que más estrechamente se han relacionado con una mayor incidencia de ETEV. La

presencia de neoplasias también constituye un FR de ETEV de grado medio, que varía en función del órgano afectado (mayor en el páncreas, el ovario, el cerebro y en linfoma; intermedio en leucemia, enfermedad renal y el estómago; menor en el cuello, la vejiga y la mama) y de otras situaciones clínicas relacionadas con la enfermedad (cirugía, empleo de quimioterapia, presencia de metástasis). En todas estas circunstancias, la profilaxis con HBPM ha demostrado una elevada eficacia.

Dentro de las patologías agudas, se ha demostrado una mayor incidencia de ETEV en los pacientes ingresados por infecciones graves, sobre todo las de origen urinario y respiratorio.

Antecedente de ETEV. La ETEV idiopática no se relaciona con la presencia de ningún FR conocido. Por lo general, suelen obedecer a la presencia de una alteración congénita o adquirida de alguna de las múltiples proteínas que intervienen en el complejo proceso de la hemostasia sanguínea. En estos casos, el riesgo de ETEV no desaparece con el tiempo, sino que se incrementa con la edad.

Estados de hiperestrogenismo. Los niveles elevados de estrógenos modifican cualitativa y cuantitativamente distintos factores de la coagulación y la fibrinólisis, que dan lugar a un estado de hipercoagulabilidad. Por tanto, todas las situaciones que, de forma fisiológica, patológica o terapéutica, cursan con niveles elevados de estrógenos se asocian con un mayor riesgo de padecer un evento tromboembólico. A pesar de ser la TEP una de las primeras causas de muerte durante la gestación, en términos absolutos la ETEV es poco frecuente en el embarazo; no obstante, su incidencia aumenta significativamente en el puerperio y cuando se asocian otros FR (trombofilia, amenaza de parto prematuro con reposo prolongado, presencia de varices y edad mayor de 35 años). El tratamiento hormonal sustitutivo y los anticonceptivos hormonales microdosis tienen un efecto trombogénico bajo si no se asocian a otros FR; no obstante, sí se ha documentado una mayor incidencia de ETEV en mujeres que toman anticonceptivos con gestágenos de tercera generación (desogestrel y gestodeno) respecto de las que emplean levonorgestrel, en obesas, en fumadoras y en portadoras de trombofilias (siendo la más frecuente la presencia del factor v Leiden).

Otras enfermedades reconocidas como procesos asociados a la ETEV, pero no indicadores por sí mismas de tromboprofilaxis, son la diabetes mellitus, la hiperhomocisteinemia, la infección por el VIH o la presencia de una trombosis venosa superficial. Todos estos procesos deberán ser cuantificados en un paciente determinado, pero no son puntos críticos a la hora de establecer la profilaxis.

Una vez decidida la tromboprofilaxis, ésta debe ser instaurada en las primeras 48 h. Todavía no está totalmente definida la duración óptima de la profilaxis en los pacientes encamados por causa médica. Los últimos datos apuntan a que ésta debería ser más prolongada tanto en los pacientes quirúrgicos como en los ingresados por causa médica, por lo que, hasta que no se disponga de datos más concluyentes, se recomienda mantenerla hasta que no esté totalmente superada la situación de riesgo.

En la [tabla 9](#) se describen las últimas recomendaciones en situaciones no quirúrgicas según Geerts et al⁴.

Tabla 9 Directrices para el establecimiento de la profilaxis en la enfermedad tromboembólica venosa según Geerts et al⁴

Situación	Sin factores de riesgo	Grado de recomendación y evidencia	Con factores de riesgo	Recomendación y evidencia
Traumas o fracturas menores por debajo de las rodillas	No utilizar tromboprofilaxis de forma rutinaria (valorar FR)	2A	Si hay varios FR: HBPM	1A
Hospitalizados con ICC, enfermedad respiratoria grave o encamados con uno de los siguientes FR: cáncer activo, ETEV previa; sepsis, enfermedad neurológica aguda o EII)	HBPM o fondaparinux			1A
Pacientes médicos con contraindicaciones para tratamiento antitrombótico	Tratamiento compresivo			1A
Cáncer+patología médica aguda	HBPM			1A
Cáncer+tratamiento con QT o tratamiento hormonal	No utilizar tromboprofilaxis de forma rutinaria (valorar FR)	1C	Si hay varios FR: HBPM	1A
Viajes en avión > 8 h	Medidas generales	1C	Media de compresión gradual de 15–30 mmHg de presión en el tobillo o una dosis de HBPM antes de la salida	1C 2C

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; FR: factores de riesgo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; QT: quimioterapia.

Conclusiones

1. La ETEV constituye una enfermedad de alta incidencia y morbimortalidad.
2. La mejor forma de evitar la carga sociosanitaria de la ETEV es la profilaxis adecuada.
3. Los pacientes con patología médica y otros FR presentan mayor riesgo de padecer una ETEV que los quirúrgicos o traumatológicos. Además, los episodios suelen presentar un peor pronóstico.
4. El paciente encamado por causa médica en su domicilio posee un riesgo de ETEV similares al hospitalario.
5. La guía PRETEMED permite ponderar de forma individual el riesgo de ETV y establece recomendaciones de profilaxis cuando el riesgo es alto.
6. El médico de AP es el responsable de la ponderación del riesgo de ETV en los pacientes extrahospitalarios, y debe implementar la profilaxis cuando esté indicada.
7. Se puede establecer un perfil de riesgo tributario de profilaxis que debe ser reconocido de forma sencilla por el médico de AP (fig. 5).
8. La seguridad y eficacia de las HBPM ha sido establecida en numerosos ensayos clínicos en el ámbito de la AP.
9. Faltan estudios para el establecimiento definitivo de la eficacia de la tromboprofilaxis en el ámbito de la AP.

Bibliografía

1. Carrasco E, Estevan JM, Aicart MD, López J, Munera JC, Núñez MI. Manejo de las vasculopatías periféricas en Atención Primaria. Barcelona: EdikaMed; 2006.
2. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: Diagnosis and management of deep venous thrombosis. *MJA*. 2005;182:476–81.
3. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. The Sirius Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:3415–20.
4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133:381–453.
5. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, and the RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1892–8.
6. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. 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.
7. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebocontrolled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874–9.

8. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. ARTEMIS Investigators. 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.
9. 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;146:278–88.
10. Goldhaber SZ. Outpatient venous thromboembolism: the importance of optimum prophylaxis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:12–3.
11. Haas SK, Kroeger K, Regitz-Zagrosek V, Schellong SM, Zotz RB, Kienitz C, et al. Evaluation of venous thromboembolic risk profiles in acutely ill medical patients in hospital and outpatient settings: The Status Registry. *J Thromb Haemost*. 2007;5(suppl 2):540.
12. Bosson JL, Pouchain D, Bergmann J-F, for the ETAPE Study Group. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: Incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med*. 2006;260:168–76.
13. Haas SK, Hach-Wunderle V, Mader FH, Ruster K, Paar W. An evaluation of venous thromboembolic risk in acutely ill medical patients immobilized at home: The AT-HOME Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13:7–13.
14. Goldhaber SZ. Outpatient venous thromboembolism: The importance of optimum prophylaxis. *Nat Clin Pract*. 2008;5:12–3.
15. Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Gutiérrez Tous R, Marín León I, et al. Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI; 2007.
16. Villalba JC, Monreal M. Enfermedad tromboembólica venosa e inmovilización de causa médica. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:10–17.
17. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess*. 2005;9(49):1–91.
18. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 Art. N.º CD001484. doi:10.1002/14651858.CD001484.
19. Guías de calidad asistencial en la terapéutica de compresión en la patología venosa y linfática. Recomendaciones basadas en la evidencia clínica. *Marinel·lo-Roura J. Angiología*. 2003;55:123–80.
20. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College Practice Guidelines (8th Edition) of chest physicians evidence-based clinical. *Chest*. 2008;133:141–59.
21. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan ACC. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol*. 2002;116:178–86.
22. Martínez F. Fármacos anticoagulantes. En: Rocha E, Martínez F, Monreal M, editores. *Manejo práctico del paciente con tromboembolismo venoso*. Madrid: Acción Médica; 2002. p. 69–90.
23. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowtherand M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:160–98.
24. Ficha técnica de Fondaparinux. EMEA. [consultado 6/2009] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/arixtra/H-403-PI-es.pdf>.
25. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:234–56.
26. Stashenko GJ, Tapson VF. Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:356–63.
27. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpie AGC, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: Methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22:31–8.
28. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Turpie AG, Monreal M, Yusen RD, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: The EXCLAIM study. 2007 Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis; 2007 Jul 7–13; Geneva, Switzerland. Late-breaking clinical trials, abstract O-S-001.