

Guía de práctica clínica para la tromboprolifaxis en la Unidad de Terapia Intensiva

Carrillo-Esper R,* Márquez AP,† Sosa-García J,‡ Aponte UM,§ Bobadilla AA,|| Briones GC,¶ D'Éctor LD,** Elizondo AS,†† Gracia LR,‡‡ Izaguirre AR,§§ Lizárraga LS,|||| López SN,¶¶ Martínez ZR,*** Paredes AR,††† Pizaña DA,‡‡‡ Ramírez RF,§§§ Ramírez ZL,||||| Sánchez ZM,¶¶¶ Vázquez GF,**** Villagómez OA,†††† Zárate CP,‡‡‡‡ Aldrete-Velasco J,§§§§ Coronado AS,|||||| Jiménez GC,¶¶¶¶ Cárdenas AA,***** Fonseca SL,††††† Johnson HJ,‡‡‡‡‡ Luque FD§§§§§

* (Coordinador sección adultos) Jefe de la Unidad de Terapia, Fundación Clínica Médica Sur. Ex Presidente Colegio Mexicano de Anestesiología.

† (Coordinadora sección de pediatría) Subdirección de Medicina Crítica. Instituto Nacional de Pediatría.

‡ Especialista en Medicina Interna y Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva Obstétrica, Hospital General de México. Coordinador de Guías de Práctica Clínica, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud.

§ Médico Internista e Intensivista. Jefe de División de Medicina Crítica, Hospital Star Médica Centro.

|| Servicio de Cardiología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

¶ Jefe de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México, OD.

** Jefe de Terapia Intensiva y Terapia Intermedia de Centro Médico Dalinde. Médico adscrito de la Unidad de trasplantes UMAE Hospital «Gaudencio González Garza» Centro Médico «La Raza», IMSS.

†† Médico Internista-Intensivista. Médico de base de la UTI del Servicio de Trasplantes UMAE Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» Centro Médico «La Raza», IMSS.

‡‡ Adscrito Departamento Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría.

§§ Médico Internista y Hematólogo. Jefe del Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

|||| Departamento de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría.

¶¶ Hematólogo Pediatra. Adscrita a Servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

*** Médico Especialista del Enfermo Adulto en Estado Crítico. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva «Alberto Villazón Sahagún». Hospital Español de México. Ex Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

††† Profesor Especialidad de Hematología Pediátrica, Servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

‡‡‡ Jefe de Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Roma. Médico Adscrito del Hospital del Hospital Ángeles Mocol. Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

§§§ Médico Internista-Intensivista. Adscrito a la Terapia Intensiva de Fundación Médica Sur.

|||| Enfermera Especialista Urgencióloga. Jefe de Servicio de Terapia Intensiva Fundación Médica Sur.

¶¶¶ Médico Internista e Intensivista. Jefe de Urgencias Médicas del Hospital General de México, OD. Adscrito de Terapia Intensiva del Hospital «General Enrique Cabrera» del Gobierno del Distrito Federal.

**** Directora de Enfermería de la Fundación Médica Sur.

†††† Jefe del Servicio de Terapia Intensiva de Hospital Ángeles, Clínica Londres y del Hospital Regional «1º de Octubre» del ISSSTE.

‡‡‡‡ Jefe del Departamento de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría.

§§§§ Médico Internista Colegiado. Director General de Paracelsus, S. A. de C. V.

||||| Médico General Certificado. Departamento de Investigación Clínica, Paracelsus, S. A. de C. V.

¶¶¶¶ Doctor en Salud Pública. Profesor Titular. Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud. Facultad de Medicina. UNAM - Instituto Nacional de Pediatría.

***** Residente de la Especialidad de Medicina del Enfermo Pediátrico en Estado Crítico del Instituto Nacional de Pediatría.

††††† Residente de Especialidad de Cardiología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

‡‡‡‡‡ Residente de Especialidad de Cardiología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

§§§§§ Residente de la Especialidad de Medicina del Enfermo Pediátrico en Estado Crítico del Instituto Nacional de Pediatría.

Fecha de recepción: 21 de septiembre 2011

Fecha de aceptación: 23 de septiembre 2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinacritica>

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa es una de las principales complicaciones en los pacientes hospitalizados, comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP). Los enfermos hospitalizados presentan al menos un factor de riesgo para un evento tromboembólico venoso (ETV), de los cuales aproximadamente 40% presentan 3 o más factores de riesgo. Los pacientes con una enfermedad médica aguda tienen mayor riesgo de presentar un ETV y aproximadamente entre 10 a 30% de los pacientes con patología médica tiene TVP o desarrollan EP. Estudios clínicos actuales demuestran que los pacientes con patología médica presentan mayor riesgo de un ETV que los enfermos quirúrgicos.

La enfermedad tromboembólica venosa incrementa de manera significativa la morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedades graves. En la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) la ausencia de tromboprolifaxis contribuye a una incidencia de 13 a 31% de cuadros sintomáticos o asintomáticos de TVP en el enfermo en estado crítico.

Objetivos: La realización de esta guía de práctica clínica (GPC) tiene como finalidad homologar las prácticas de evaluación, detección y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en el enfermo adulto y pediátrico graves, con el objetivo de mejorar la calidad, atención y seguridad en esta población, teniendo como objetivo ser un marco de referencia para la toma de decisiones clínicas con base en las recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible en la actualidad.

Usuarios: Esta guía de práctica clínica está dirigida a médicos intensivistas, internistas, urgenciólogos, pediatras, neonatólogos y a todos aquellos involucrados en el manejo del paciente críticamente enfermo con riesgo de un evento tromboembólico en la unidad de terapia intensiva.

Palabras clave: Enfermedad tromboembólica venosa, tromboprolifaxis, tromboprolifaxis en pediatría, profilaxis, tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

SUMMARY

The venous thromboembolic disease (TED) is one of the most frequently occurring complications in hospitalized patients including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). It has been noted that in adult hospitalized patients are admitted with the risk to develop a venous thromboembolic event of which approximately 40% have one of three risk factors. Evidently patients with acute medical emergencies have greater risk to develop an acute venous thromboembolic event specifically, those patients with acute medical illnesses will have at least one episode of DVT and approximately 30% of patients with medical illnesses may develop DVT or PE. Current clinical studies have demonstrated that patients with medical diagnosis have a greater probability to develop a venous embolic event that those patients admitted under a surgical diagnosis. Furthermore, in the Intensive Care Units, it appears that the absence of application of the thromboprophylaxis protocol may contribute to an incidence of 13 to 31% greater than when protocols to prevent the venous thromboembolic complications are implemented. It is evident that thromboembolism, as a disease, increases significantly the morbidity and the mortality of patients admitted to general hospitals and even more so, when their medical condition indicates admission to critical care units.

Objectives: The proposed Guidelines for Clinical Practice (GPC) have the objective to standardize the evaluation, detection and prevention of the venous thromboembolic phenomenon aimed to improve the quality of care of this population, whether adults or pediatric patients implementing a protocol in all adult patients, potential candidates to develop this complication and in specific indications in underage patients. The protocol may be applied in general, but ought to allow for clinical decisions, according to the specificity of each individual patient.

Participants: This, herein proposed protocol is directed to Intensivists, Internists, Emergency Physician, specialized Pediatricians and Neonatologists, as well as, all medical personnel actively participating in the care of the above noted critically ill patients with the probable risk of a venous thromboembolic event; as noted, in these cases, prevention is by far better than frustrated attempts to treat this patients in more desperate condition.

Key words: Venous thromboembolism, thromboprophylaxis, thromboprophylaxis in children, prophylaxis, pulmonary embolism, deep vein thrombosis.

Siglarlo:	(HBPM) Heparinas de bajo peso molecular	(SICASEST) Síndrome isquémico coronario agudo sin elevación del ST
(DCM) Dispositivos de compresión mecánica	(HNF) Heparina no fraccionada	(SNC) Sistema nervioso central
(ETV) Evento tromboembólico venoso	(IC) Insuficiencia cardiaca	(TCE) Traumatismo craneoencefálico
(EP) Embolismo pulmonar	(ICC) Insuficiencia cardiaca congestiva	(TIH) Trombocitopenia inducida por heparina
(EPOC) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	(IMC) Índice de masa corporal	(TTPa) Tiempo de tromboplastina parcial activado
(EVC) Enfermedad vascular cerebral	(IR) Insuficiencia renal	(TV) Trombosis venosa
(FA) Fibrilación auricular	(MCG) Medias de compresión graduada	(TVP) Trombosis venosa profunda
(GCS) Escala coma de Glasgow	(PCI) Intervención percutánea coronaria (percutaneous coronary intervention)	(UTI) Unidad de Terapia Intensiva
(GPC) Guía de práctica clínica	(SC) Subcutánea	(VCI) Vena cava inferior
	(SICA) Síndrome isquémico coronario agudo	

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa es una de las principales complicaciones en los pacientes hospitalizados, cuya presentación clínica está constituida por dos entidades, la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP).¹

Los enfermos hospitalizados presentan al menos un factor de riesgo para un evento tromboembólico venoso (ETV), de los cuales aproximadamente 40% presentan tres o más factores de riesgo. Los pacientes con una enfermedad médica aguda tienen mayor riesgo de presentar un ETV y aproximadamente entre 10 a 30% de los pacientes médicos tiene TVP o desarrollan EP.² Estudios clínicos actuales han demostrado que los pacientes de origen médico presentan mayor riesgo de un ETV que los enfermos de tipo quirúrgico. Sin embargo, la hospitalización por enfermedad médica y por procedimiento quirúrgico guardan la misma proporción de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa (22 *versus* 24%, respectivamente).²⁻⁵ Los pacientes hospitalizados con una enfermedad médica aguda tienen mayor riesgo de presentar un ETV; aproximadamente 10 a 30% de los pacientes con patología médica tiene TVP o desarrollan EP.²

La enfermedad tromboembólica venosa incrementa de manera significativa la morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedades graves. En la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) la ausencia de tromboprolifaxis contribuye a una incidencia de 13 a 31% de cuadros sintomáticos o asintomáticos de TVP en el enfermo en estado crítico.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La TVP y el EP constituyen la principal forma de presentación de la ETV. El EP es la manifestación más grave, y en la mayoría de los casos es consecuencia de la TVP.¹ Los pacientes con TVP proximal se asocian a EP clínicamente asintomático en 50%.⁵ Aproximadamente, entre 70 a 79% de los casos de EP se acompaña de TVP.⁶⁻⁸ El riesgo de muerte es mayor en enfermos con un evento agudo o recurrente de EP comparado con pacientes con TVP.⁹ Stein,¹⁰ reportó una tasa de mortalidad de EP de 7 a 11%, también demostró que los episodios de EP son tres veces más frecuentes después de un evento inicial de EP que de una TVP (aproximadamente 60% después de un EP contra 20% de una TVP).

La prevalencia del EP en pacientes hospitalizados en los Estados Unidos entre 1979 a 1999 fue de 0.4%.¹¹ El EP se presentó de 40 a 53 casos por 100,000 personas al año, con una incidencia anual de 600,000 casos.¹² Nordstrom,¹³ analizó 2,356 autopsias, evidenciando TVP en 25% (n = 595) y EP en 18.3% (431 casos) de todos los casos. Del total de las autopsias, se consideró al EP como la principal causa de muerte en 13.1% (n = 308). La incidencia anual de EP fue de 20.8/10,000 habitantes al año. Oger,¹⁴ reportó una incidencia de TVP y EP de 18.3 y 6 por 10,000 casos al año, respectivamente.

De los pacientes que fallecen en la UTI, el EP ha sido reportado entre 7 a 27% de los estudios *post-mortem*, de los que se considera al EP como causa de muerte en 12% de los casos.^{4,15-18}

En México se desconoce la incidencia y prevalencia de la ETV. Sigler,¹⁹ evaluó 1,685 necropsias en el Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS entre 1981 y 1990, demostrando al EP en 15% (252 casos), siendo la causa directa de muerte en 28%, de manera indirecta en 62% y como hallazgo incidental en 10% de los casos. Sandoval en 1998 analizó Otro en el Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», 1,032 necropsias en el periodo comprendido entre 1985 y 1994, demostrando al EP en 231 casos, de los cuales 100 fueron de tipo masivo, siendo la tercera causa de muerte en la población analizada.²⁰

JUSTIFICACIÓN

La probabilidad de presentar un ETV en pacientes hospitalizados en la UTI es de 1 de cada 3 enfermos, los cuales se pueden complicar con EP y culminar en un desenlace fatal. Samama,²¹ en 1999 realizó el primer estudio aleatorizado, controlado y doble ciego comparando el uso de la tromboprolifaxis farmacológica (heparina de bajo peso molecular) *versus* placebo en pacientes con patología médica gravemente enfermos, obteniendo una reducción estadísticamente significativa de TVP de 63%. Estos resultados han sido corroborados en diversos metaanálisis, los cuales confirman la eficacia y seguridad de la tromboprolifaxis en los pacientes con enfermedad médica aguda.³⁻¹⁴

La evidencia actual sobre la efectividad de la tromboprolifaxis en los enfermos graves es limitada, pero se sugiere que es similar al resto de la población, por lo que no existe una guía de práctica clínica (GPC) que aborde de manera amplia y

concisa la importancia de la prevención de la ETV a través de la utilización razonada y segura de la tromboprofilaxis en los pacientes adultos y pediátricos hospitalizados en la UTI.

OBJETIVOS

La *Guía de práctica clínica para la tromboprofilaxis en la Unidad de Terapia Intensiva* tiene como meta ser un marco de referencia para la toma de decisiones clínicas con base en las recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible hasta la actualidad, teniendo como finalidad homologar las prácticas de evaluación, detección y prevención de la ETV en el enfermo adulto y pediátrico grave con el objetivo de mejorar la calidad y la seguridad de la atención en esta población.

USUARIOS

La GPC está dirigida a médicos intensivistas, internistas, especialistas en urgencias médico-quirúrgicas, pediatras, neonatólogos y a todos aquellos involucrados en el manejo del paciente críticamente enfermo con riesgo de ETV en la UTI.

METODOLOGÍA PARA EL DESARROLLO

a) Conformación del grupo

Se invitó a participar a un total de (27) médicos especialistas y (2) enfermeras especialistas de medicina crítica procedentes de diferentes hospitales públicos y privados de la ciudad de México para la elaboración del documento. Los invitados fueron seleccionados basándose en criterios como su conocimiento sobre la metodología para el desarrollo de GPC y experiencia en el tema central de la guía.

b) Alcance

La GPC está dirigida a personal de segundo y tercer niveles de atención de UTI con el objetivo de homogeneizar las acciones referentes a:

- Evaluación y estratificación del riesgo tromboembólico en base a los factores de riesgo del enfermo adulto y pediátrico graves.
- Detección de la enfermedad tromboembólica venosa con los métodos disponibles en la actualidad.
- Prevención de la ETV a través de medidas no farmacológicas y farmacológicas en los enfer-

mos adultos y pediátricos graves con factores de riesgo.

La aplicación de estos objetivos mejorará la efectividad, seguridad y calidad de atención médica de esta población. Las diferentes fases de difusión e implementación de las recomendaciones clínicas deberán ser debidamente planeadas y supervisadas por las respectivas instancias normativas y regulatorias de la propia institución, así como de las agencias gubernamentales respectivas.

c) Población objetivo

El fundamento para la prevención de la ETV es hacer una evaluación y estratificación de riesgo de manera adecuada, ya que esto permitirá identificar los pacientes con mayor vulnerabilidad de presentar un ETV.

Los participantes definieron los temas a evaluar y las preguntas a responder por la guía con base en las entidades clínicas más frecuentes en la UTI que por su naturaleza incrementan de manera significativa el riesgo de ETV, como son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), quemaduras, sepsis, trauma, insuficiencia cardíaca (IC), fibrilación auricular (FA), embarazo y complicaciones del mismo, insuficiencia y cirrosis hepática, enfermedad neurológica (evento vascular cerebral [EVC], traumatismo craneoencefálico [TCE] y neurocirugía), insuficiencia renal (IR), síndrome coronario agudo (SICA), inmovilización prolongada, trombosis venosa asociada a catéteres venosos centrales (CVC), cirugía mayor, trombocitopenia inducida por heparina y en enfermos pediátricos graves (epidemiología, evaluación, detección y escenarios especiales).

d) Desarrollo

La presentación de la evidencia y recomendaciones de la presente guía corresponden a la información obtenida de GPC internacionales, donde los criterios utilizados para elegir fueron los utilizados por AGREE o ADAPTE.²²

Fueron elegidas por el grupo de expertos de acuerdo a su calidad metodológica para su adopción y adaptación,²² tomando como punto de partida las siguientes guías: *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines: Antithrombotic and Thrombolytic Therapy* 8th ED (ACCP),²³ *National Health and Medical Research Council. Clinical practice guideline for*

the prevention of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to Australian hospitals (NHRMC),²⁴ Prophylaxis of Venous Thromboembolism, Recommendations of the Spanish society of pulmonology and thoracic surgery (SEPAR),²⁵ y Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 (SSC).²⁶

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documentos de referencia mantuvieron la gradación de acuerdo a la escala original empleada. En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis crítico de la literatura científica (revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales), para lo cual se utilizó la escala NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) para emitir el nivel de evidencia y grado de reco-

mendación (*cuadro I*). Las evidencias fueron clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas en orden decreciente de acuerdo al tipo de diseño de estudio y calidad metodológica.

e) Exoneración

Este documento es sólo una guía general para mejorar las decisiones médicas y debe ser utilizada teniendo en cuenta el criterio médico, las necesidades y preferencias de los pacientes y la disponibilidad de los medios locales. La guía está diseñada para proporcionar información con base en la mejor información científica disponible en el momento del desarrollo de esta publicación. Es importante recordar que nuevos resultados de la investigación clínica pueden proporcionar nuevas evidencias que hagan necesario cambiar la práctica usual, aun antes de que esta guía sea actualizada.

Cuadro I. Escala de gradación NICE (National Institute for Clinical Excellence).

Niveles de Evidencia NICE

1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Grados de recomendación NICE

A	Al menos un metaanálisis, o un ensayo clínico aleatorio categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población objetivo, o Una revisión sistemática o un ensayo clínico aleatorio o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población objetivo y demuestre consistencia de los resultados Evidencia a partir de la apreciación de NICE
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Evidencia nivel 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+ o Consenso formal
PBP	Punto de buena práctica (PBP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía
IP	Recomendación a partir del manual para procedimientos de intervención de NICE

Evidencias y recomendaciones

Calidad de atención hospitalaria

a) La tromboprolifaxis, ¿está considerada como un indicador de calidad en la atención de los pacientes en la UTI?

Evidencia: la medicina intensiva, al igual que todas las áreas de atención médica, está experimentando una fase de transición con la implementación de los modelos basados en evidencia científica que tiene como objetivo mejorar de manera significativa la calidad y seguridad de la atención médica y de enfermería.²⁷ La atención médica basada en la seguridad del enfermo se define como la ausencia o reducción, a un nivel mínimo aceptable, del riesgo de sufrir un daño innecesario en el curso de la atención sanitaria.²⁸ Uno de los sistemas básicos de trabajo en evaluación y mejora de la calidad asistencial lo constituyen los sistemas de monitorización. Éstos permiten medir y evaluar, de forma periódica y planificada, aspectos relevantes de la asistencia mediante el uso de indicadores de calidad, que conforman la unidad básica de un sistema de monitorización.²⁹ (Nivel 3 NICE).

La tromboprolifaxis es un proceso de atención clínica de importancia fundamental en las instituciones de salud para prevenir la ETV, a través de estrategias que permitan su adherencia en las unidades hospitalarias. (Nivel 1 ACCP).

Recomendación: se recomienda que cada unidad hospitalaria implemente una estrategia activa y formal para la prevención de la ETV. (Grado A ACCP). Se recomienda el empleo de estrategias para incrementar el apego a la tromboprolifaxis, incluyendo el uso de sistemas de decisión computarizados (Grado A ACCP), o a través de órdenes escritas (Grado B ACCP).

Evaluación y estratificación del riesgo

a) En pacientes hospitalizados en la UTI, ¿cuáles son los factores de riesgo para desarrollar una ETV?

Conforme aumentan el número y tipo de factores de riesgo, se aumenta la probabilidad de desarrollar la ETV (*cuadro II*), sin embargo, existen pocos estudios basados en poblaciones sobre el riesgo de la ETV en pacientes hospitalizados, y la estimación de la magnitud del riesgo es a veces contradictoria o no actualizada.²⁴

Actualmente no existen algoritmos con fundamento en la mejor información científica para la estratificación en riesgo bajo o alto con base en los factores individuales o la combinación de los mismos. La presencia o ausencia de factores de riesgo debe ser considerada para la toma de decisiones clínicas sobre el uso de tromboprolifaxis. Los factores de riesgo se agrupan en las siguientes categorías: factores de riesgo individual, factores de riesgo relacionados con una enfermedad médica aguda y los factores de riesgo relacionados con una lesión o intervención quirúrgica (*cuadro II*). Los factores de riesgo relacionados con el individuo pueden ser heredados o adquiridos. Dependiendo de la severidad, los factores de riesgo asociados a una lesión, un procedimiento quirúrgico o una enfermedad médica aguda, ejercen una influencia con relación a su duración.²⁴

b) En pacientes hospitalizados en la UTI, ¿cómo debe realizarse la evaluación del riesgo tromboembólico?

Es esencial evaluar el riesgo tromboembólico en cada paciente antes de decidir o no el uso de las medidas preventivas, y a su vez cuáles con las más apropiadas para su utilización. Los factores de riesgo para la ETV son sumatorios, por lo que la presencia de múltiples factores de riesgo indica la necesidad de estrategias más eficaces de tromboprolifaxis.²⁴

La indicación de tromboprolifaxis es una decisión clínica basada en el número y tipo de factores de riesgo de trombosis y la evaluación del riesgo de sangrado.²⁴ La evaluación del riesgo de trombosis debe seguir los siguientes pasos:

1. Evaluar el riesgo basal de trombosis en los pacientes, considerando los factores de riesgos inherentes y adquiridos (*cuadro II*).
2. Evaluar el riesgo adicional de ETV, considerando el motivo de hospitalización (procedimiento quirúrgico, trauma o enfermedad médica específica).
3. Evaluar el riesgo de sangrado o contraindicaciones para la profilaxis farmacológica o mecánica, considerando los factores de riesgo del *cuadro III*.
4. Formular una evaluación global del riesgo (considerar el riesgo-beneficio de tromboprolifaxis).
5. Seleccionar los métodos apropiados de tromboprolifaxis basados en la evaluación del riesgo del paciente mediante un algoritmo (*figura 1*).

c) En pacientes hospitalizados en la UTI, ¿cuáles son los factores de riesgo de sangrado?

El riesgo de sangrado es elevado en presencia de factores de riesgo y se incrementa con la realización de diversos procedimientos (*cuadro III*). La tromboprofilaxis farmacológica puede incrementar el riesgo de sangrado, por lo tanto, la evaluación individualizada del riesgo de sangrado es un paso esencial para la decisión de la tromboprofilaxis apropiada.²⁴

Por la naturaleza del mecanismo de acción, la profilaxis farmacológica puede incrementar el riesgo de sangrado quirúrgico. En la tromboprofilaxis farmacológica el riesgo de sangrado puede estar influenciado por la dosis y el horario del tratamiento (especialmente el momento de la profilaxis farmacológica en relación a la cirugía).²⁴

d) En pacientes hospitalizados en la UTI, ¿cuáles son las escalas de estratificación del riesgo tromboembólico de mayor utilidad?

A pesar de la baja sensibilidad y especificidad del cuadro clínico y de las pruebas comunes, la com-

binación de estas variables y los modelos de predicción clínica permiten discriminar a los pacientes con sospecha preevaluación de EP, lo cual se ha convertido en un paso clave en todos los algoritmos diagnósticos para EP.¹

Los modelos de predicción clínica más frecuentemente utilizados son el de Wells y Geneva (*cuadros IV y V*). El modelo predictivo de Wells es sencillo y de fácil aplicación y ha sido evaluado extensamente. Utiliza tres categorías (baja, moderada o de alta probabilidad clínica) y un sistema de dos categorías (EP probable o poco probable).³⁰ El modelo predictivo de Geneva es simple y se basa en variables clínicas. Independientemente del modelo utilizado, la proporción de pacientes con EP se clasifican en baja (10%), moderada (30%) y alta probabilidad clínica (65%).³¹ Caprini,³² desarrolló un modelo para la evaluación del riesgo tromboembólico en pacientes de origen médico y quirúrgico, tomando en cuenta 40 factores de riesgo con una puntuación de 1 a 5 puntos de acuerdo a su presentación, permitiendo estratificar a los pacientes en bajo, moderado, alto y muy alto riesgo tromboembólico (*cuadro V*). El modelo de Caprini se asocia

Cuadro II. Factores de riesgo tromboembólico en pacientes hospitalizados en la UTI.

Factores de riesgo individual

- Edad (la incidencia anual de ETV incrementa con cada década a partir de los 40 años de edad)
- Embarazo y puerperio
- Malignidad oculta o activa
- ETV previa
- Venas varicosas
- Obesidad marcada
- Inmovilidad severa prolongada (reposo en cama prolongado, inmovilización con yeso u ortesis, limitación del movimiento resultado de viajes prolongados y subsecuentemente estasis venosa)
- Uso de terapia de reemplazo hormonal con estrógenos o anticonceptivos orales
- Trombofilia hereditaria o adquirida (condiciones que conllevan un alto riesgo TEV incluyendo la deficiencia hereditaria de antitrombina, proteína C o proteína S, homocigoto o doble heterocigoto para factor V de Leiden o mutación del gen de la protrombina G20120A y síndrome antifosfolípidos).

Factores de riesgo relacionados con una enfermedad médica

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada
- Insuficiencia cardíaca
- Infarto del miocardio
- EVC con inmovilidad
- Algunas formas de quimioterapia para cáncer
- Enfermedad inflamatoria intestinal aguda

Factores de riesgo relacionados con una lesión o intervención quirúrgica

- Todos los procedimientos quirúrgicos especialmente a nivel abdominal, pélvico, torácico u ortopédico. El riesgo está determinado por el tipo de cirugía (la cirugía articular es de muy alto riesgo, al igual que la cirugía curativa para el cáncer), el tipo de anestesia, la duración de la inmovilización (incluyendo la duración de la cirugía) y complicaciones quirúrgicas.
- Lesión de la pierna que requiere cirugía o inmovilización prolongada.

Cuadro III. Factores de riesgo de sangrado en pacientes hospitalizados en la UTI.

- Sangrado mayor activo (definición: requerimiento de al menos dos unidades de sangre o productos sanguíneos)
- Sangrado crónico, hemorragia clínicamente significativa y cuantificable en 48 h
- Trastornos de la coagulación (ej. hemofilia)
- Sangrado reciente de sistema nervioso central (SNC)
- Lesión intracraneana o espinal
- Anormalidades de la coagulación, incluyendo coagulopatía de base o anomalías de los factores de la coagulación
- Trombocitopenia (la profilaxis terapéutica no está recomendada en pacientes con cuenta plaquetaria < 50 000/UL, pero en general se considera segura en pacientes de riesgo con menor grados de trombocitopenia)
- Disfunción plaquetaria grave
- Úlcera péptica activa o enfermedad gastrointestinal ulcerativa activa
- Ictericia obstructiva o colestasis
- Cirugía mayor reciente con alto riesgo de sangrado
- Uso concomitante de medicamentos que pueden afectar el proceso de la coagulación (ej. anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos selectivos y no selectivos o agentes trombolíticos)
- Anestesia regional o punción lumbar reciente por cualquier motivo.
- Alto riesgo de caídas

Cuadro IV. Modelo predictivo de Wells

Variable	Puntos
Factores predisponentes	
TVP o EP previa	+1.5
Inmovilización o cirugía reciente	+1.5
Cáncer	+1
Síntomas	
Hemoptisis	+1
Signos clínicos	
Frecuencia cardíaca (> 100 latidos/minuto)	+1.5
Signos clínicos de TVP	+3
Juicio clínico	
Alternativa diagnóstica menos probable que EP	+3
Probabilidad clínica (3 niveles)	
Baja	0 a 1
Intermedia	2 a 6
Alta	≥ 7
Probabilidad clínica (2 niveles)	
EP improbable	0 a 4
EP probable	> 4

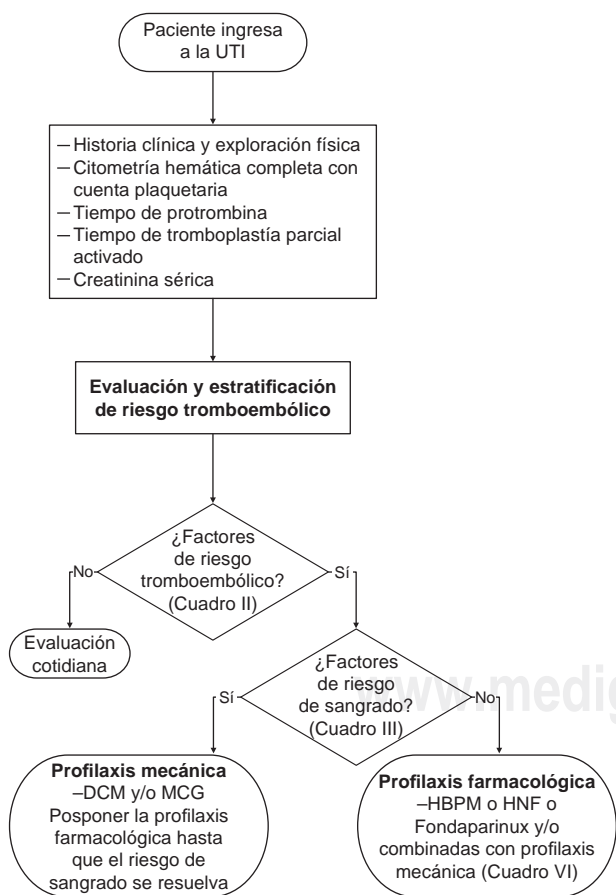


Figura 1. Algoritmo para evaluación del riesgo tromboembólico y de sangrado en pacientes al ingreso y estancia en la UTI.

con una detección de 2.6 veces más del riesgo de trombosis (IC 95% 1.3-5.5) (Cuadro VI).

d) ¿Está indicado evaluar el riesgo tromboembólico en los pacientes que ingresan a la UTI?

Evidencia: el desarrollo de la ETV incrementa de manera significativa la morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedades graves. Los enfermos hospitalizados presentan al menos un factor de riesgo para un ETV, de los cuales aproximadamente 40% presentan 3 o más factores de riesgo, por lo

Cuadro V. Modelo predictivo de Geneva

Variable	Puntos
Factores predisponentes	
Edad > 65 años	+1
TVP o EP previa	+3
Cirugía o fractura dentro del último mes	+2
Malignidad activa	+2
Síntomas	
Dolor de extremidades inferiores unilateral	+3
Hemoptisis	+2
Signos clínicos	
Frecuencia cardíaca	
75 a 94 latidos/minuto	+3
≥ 95 latidos/minuto	+5
Dolor a la palpación en venas profundas de extremidades inferiores y edema unilateral	+4
Probabilidad clínica	
Baja	0 a 3
Intermedia	4 a 10
Alta	≥ 11

tanto es apropiado evaluar de manera cotidiana el riesgo tromboembólico y de tromboprofilaxis en los pacientes en la UTI (*Nivel 1 NHRMC*).

Recomendación: en todos los pacientes que ingresan a la UTI se recomienda evaluar al menos una vez al día y en casos seleccionados la veces que sea necesario, el riesgo tromboembólico y la implementación de tromboprofilaxis (*Grado A NHRMC*).

Estudios de diagnóstico

a) La determinación del dímero D (DD), ¿es de utilidad como método de escrutinio en pacientes con factores de riesgo para un ETV en la UTI?

Evidencia: los diferentes estudios clínicos refieren que el DD tiene una sensibilidad hasta de 98% en pacientes que cursan con TVP, con un punto de corte mayor de 500 mg/L, por lo tanto un valor menor a éste descarta la presencia de un evento agudo de TVP. Sin embargo, su especificidad es baja y dependiendo del estudio puede ser desde 40 hasta 85%, en parte debido a que su elevación puede asociarse a otras enfermedades como el cáncer, procesos infecciosos, inflamación, necrosis y otras alteraciones presentes en los pacientes que ingresan a UTI (*Nivel 1+ NICE*).

Recomendación: no se recomienda la determinación del DD como método de escrutinio en pacientes con factores de riesgo para un ETV en la UTI (*Grado B NICE*).

b) El ultrasonido (US) doppler, ¿es de utilidad como método de escrutinio en pacientes con factores de riesgo para un ETV en la UTI?

Evidencia: la detección de TVP por US doppler en pacientes con sospecha clínica tiene significancia en cuanto a un mayor riesgo de desarrollar EP durante la hospitalización comparado con pacientes en quienes no se detectó, dato relevante al llevarlo al escenario de la UTI donde un evento menor de EP puede ser fatal. Sin embargo, la sensibilidad del US doppler en pacientes sin sospecha clínica puede ser de 47 a 62% (*Nivel 2+ NICE*).

Recomendación: no se recomienda el escrutinio de rutina con US doppler en pacientes asintomáticos en tanto que puede ser una herramienta no costo-efectiva. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo y que no han recibido profilaxis adecuada antes de su ingreso a la UTI, la realización de un US doppler podría identificar a aquéllos que requieren inicio de tratamiento para TVP o simplemente profilaxis, así como también se recomienda su uso en caso de sospecha de un ETV sintomático de miembros superiores, no así en los asintomáticos o que cuenten con un catéter venoso (*Grado C NICE*).

c) El ecocardiograma transtorácico (ETT), ¿es de utilidad como método de escrutinio en pacientes con factores de riesgo para un ETV en la UTI?

Evidencia: el ETT es un procedimiento no invasivo, de alta disponibilidad, rápido, sensible y confiable. Este método reconoce las alteraciones en cuanto a la función ventricular derecha durante un evento de EP. Su aplicación en enfermedad tromboembólica está descrita a este nivel y no como escrutinio de pacientes con factores de riesgo para un ETV en la UTI. Sin embargo, no hay evidencia sobre esta utilidad (*Nivel 2++ NICE*).

Recomendación: la evidencia disponible no permite recomendar el ETT como método de escrutinio en pacientes con factores de riesgo para un ETV en la UTI. (*Nivel D-BPP NICE*).

d) La tomografía computada de alta resolución de tórax (TCAR), ¿es de utilidad como método de escrutinio en pacientes con factores de riesgo para un ETV en la UTI?

Evidencia: el EP se diagnostica o se excluye mediante la realización de tomografía helicoidal, angiografía pulmonar o gammagrama de ventilación-

perfusión. Una de las aplicaciones de la tomografía helicoidal junto con la resonancia magnética en los pacientes con sospecha de ETV, es a nivel de miembros superiores en donde el US no es diagnóstico aunque por clínica y por factores de riesgo como la utilización de catéteres venosos centrales es sugestivo de un ETV. Sin embargo, el uso

de TCAR no ha sido evaluado para su aplicación en forma rutinaria para el escrutinio de pacientes con factores de riesgo tromboembólico en la UTI. Además debe considerarse tomar en cuenta que la gravedad del paciente para movilización fuera de la UTI puede ser impedimento para la realización de este estudio (Nivel 2+ NICE).

Cuadro VI. Modelo predictivo de Caprini.

<p>1 punto por cada factor presente</p> <ul style="list-style-type: none"> () Edad 41 a 60 años () Cirugía menor programada () Historia de cirugía mayor previa (< 1 mes) () Venas varicosas () Historia de enfermedad inflamatoria intestinal () Edema de piernas (reciente) () Obesidad (IMC > 25) () Infarto agudo del miocardio () Insuficiencia cardíaca congestiva (< 1 mes) () Sepsis (< 1 mes) () Enfermedad pulmonar grave, incluyendo neumonía (< 1 mes) () Prueba de función pulmonar anormal (EPOC) () Paciente con reposo en cama () Ortesis o yeso en la pierna () Otro factor de riesgo_____ <p>2 puntos por cada factor presente</p> <ul style="list-style-type: none"> () Edad 60 a 74 años () Cirugía artroscópica () Malignidad (presente o previa) () Cirugía mayor (> 45 minutos) () Cirugía laparoscópica (> 45 minutos) () Paciente confinado a cama (> 72 horas) () Férula de yeso inmovilizante (< 1 mes) () Acceso venoso central <p>Mujeres (1 punto por cada factor presente)</p> <ul style="list-style-type: none"> () Anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal () Embarazo o posparto (< 1 mes) () Historia de muerte fetal inexplicable, aborto espontáneo recurrente (≥ 3), nacimiento prematuro con toxemia o restricción del crecimiento fetal 	<p>3 puntos por cada factor presente</p> <ul style="list-style-type: none"> () Edad > 75 años () Historia de TVP/EP <p>Historia familiar de trombosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> () Factor V de Leiden positivo () Protrombina 20210A positivo () Homocisteína sérica elevada () Anticoagulante lúpico positivo () Anticuerpos anticardiolipina elevados () Trombocitopenia inducida por heparina () Otra trombofilia presente_____ <p>5 puntos por cada factor presente</p> <ul style="list-style-type: none"> () Artroplastia mayor electiva de extremidades inferiores () Fractura de cadera, pelvis o pierna (< 1 mes) () EVC (< 1 mes) () Trauma múltiple (< 1 mes) () Lesión aguda de médula espinal/Parálisis (< 1 mes) <p>Puntos totales: _____</p> <p>Riesgo: _____</p>																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Puntos</th> <th style="width: 15%;">Nivel de riesgo</th> <th style="width: 15%;">Incidencia de TVP</th> <th style="width: 60%;">Recomendaciones</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-1</td> <td>Bajo</td> <td>< 10%</td> <td>Deambulación temprana</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Moderado</td> <td>10 a 20%</td> <td>HBPM* o HNF (5000 U SC dos veces al día) o MCG o DCM</td> </tr> <tr> <td>3-4</td> <td>Alto</td> <td>20 a 40%</td> <td>HBPM* o HNF (5000 U SC tres veces al día) sola o combinada con MCG o DCM</td> </tr> <tr> <td>≥5</td> <td>Muy Alto</td> <td>40 a 80%</td> <td>HBPM* o HNF (5000 U SC tres veces al día) sola o combinada con MCG o DCM</td> </tr> </tbody> </table>				Puntos	Nivel de riesgo	Incidencia de TVP	Recomendaciones	0-1	Bajo	< 10%	Deambulación temprana	2	Moderado	10 a 20%	HBPM* o HNF (5000 U SC dos veces al día) o MCG o DCM	3-4	Alto	20 a 40%	HBPM* o HNF (5000 U SC tres veces al día) sola o combinada con MCG o DCM	≥5	Muy Alto	40 a 80%	HBPM* o HNF (5000 U SC tres veces al día) sola o combinada con MCG o DCM
Puntos	Nivel de riesgo	Incidencia de TVP	Recomendaciones																				
0-1	Bajo	< 10%	Deambulación temprana																				
2	Moderado	10 a 20%	HBPM* o HNF (5000 U SC dos veces al día) o MCG o DCM																				
3-4	Alto	20 a 40%	HBPM* o HNF (5000 U SC tres veces al día) sola o combinada con MCG o DCM																				
≥5	Muy Alto	40 a 80%	HBPM* o HNF (5000 U SC tres veces al día) sola o combinada con MCG o DCM																				
<p>HBPM (Dosis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg/día SC (peso corporal < 150 kg, Depuración de creatinina > 30 mL/min) • 30 mg/día SC (peso corporal < 150 kg, Depuración de creatinina 10 a 29 mL/min) • 30 mg cada 12 h SC (peso corporal > 150 kg, Depuración de creatinina > 30 mL/min) 																							

Recomendación: no se recomienda la realización en forma rutinaria de la TCAR de tórax como método de escrutinio en pacientes con factores de riesgo para un ETV en la UTI y sólo existe información sobre su uso cuando se sospecha de EP, y en situaciones específicas como lo es la probabilidad de presentar un ETV a nivel de miembros superiores (*Grado D NICE*).

Tratamiento profiláctico

1. En pacientes con factores de riesgo para un ETV, ¿son de utilidad las medidas tromboprofilácticas no farmacológicas?

Evidencia: los métodos de tromboprofilaxis no farmacológica (mecánicos) utilizados en la actualidad son las medias de compresión graduada (MCG) y los dispositivos de compresión mecánica (DCM). El mecanismo de acción es reducir la estasis venosa de los miembros inferiores, simulando el efecto de las contracciones musculares e incrementando el volumen y velocidad del flujo venoso. Las MCG ejercen diferentes niveles de compresión en las piernas. Los DCM, funcionan a través de una bomba que proporciona ciclos intermitentes de aire comprimido, causando una compresión de 35 a 40 mmHg por 10 segundos cada minuto. Este efecto elimina la estasis venosa, mejora el flujo sanguíneo y estimula la fibrinólisis, reduciendo en 68% el riesgo de TVP en pacientes ortopédicos y en 62% en pacientes con enfermedad de origen médico.

La ventaja que ofrece el uso de las medidas no farmacológicas es que no implican riesgo de sangrado. Son útiles en pacientes con hemorragia y riesgo de TVP (*Nivel 1 ACCP*), y se pueden usar de manera concomitante con anticoagulantes (*Nivel 2 ACCP*), incrementando de manera significativa la efectividad aislada de cada uno de los métodos. La desventaja de los métodos mecánicos es que su efectividad está limitada en pacientes con alto y muy alto riesgo de TVP.

Recomendación: las medidas no farmacológicas de tromboprofilaxis se recomiendan en pacientes con alto riesgo de sangrado (*Grado C ACCP*) o como complemento de las medidas farmacológicas (*Grado A ACCP*), dirigiendo una especial atención en una utilización apropiada y cumplimiento óptimo del dispositivo mecánico (*Grado C ACCP*).

2. En pacientes con factores de riesgo para un ETV, ¿son de utilidad las medidas de tromboprofilaxis farmacológica?

Evidencia: los pacientes de la UTI con padecimientos médicos o quirúrgicos tienen un riesgo elevado para desarrollar tanto un ETV como riesgo de sangrado. La tromboprofilaxis de elección dependerá del balance entre los factores de riesgo de trombosis y de sangrado, los cuales cambian de manera continua, por lo que la prescripción de tromboprofilaxis debe ser evaluada continuamente. Las estrategias para prevenir un ETV han demostrado ser benéficas en diferentes poblaciones, son ampliamente disponibles y presentan bajo riesgo de toxicidad.³³ (*Nivel 3 NICE*).

En el primer estudio aleatorizado, controlado, doble ciego que evaluó la eficacia de la heparina no fraccionada (5,000 UI subcutánea) dos veces al día *versus* placebo en 119 pacientes graves, la incidencia de TVP se presentó en 2 y 10% del grupo de estudio y control, respectivamente, con una reducción del riesgo relativo de 35%.³⁴ (*Nivel 1+ NICE*).

Otro estudio comparó la eficacia y seguridad de nandroparina en pacientes médicos con alto riesgo de un ETV. Un total de 223 pacientes con EPOC descompensada bajo ventilación mecánica, fueron aleatorizados a recibir nandroparina subcutánea *versus* placebo. La incidencia de TVP en pacientes que recibieron nandroparina fue significativamente baja comparada con placebo (15.5 *versus* 28.2%, *p*: 0.045). La administración de nandroparina subcutánea disminuye la incidencia de TVP en un 45% *versus* placebo.³⁵ (*Nivel 1+ NICE*).

Uno de los estudios de eficacia y seguridad con enoxaparina demostró que la aplicación de 40 mg cada 24 horas disminuye de manera significativa (63%)²¹ el riesgo de ETV en pacientes hospitalizados no quirúrgicos o en pacientes en estado crítico con otras patologías concomitantes. Asimismo, enoxaparina ha demostrado su eficacia *vs* HNF y está recomendado por las Guías del ACCP como profilaxis de primera línea en pacientes con ETV en pacientes hospitalizados o con traumatismos graves (*Nivel de evidencia I A*).

Recomendación: en los pacientes críticamente enfermos con moderado riesgo de un ETV (ej. pacientes con enfermedad médica aguda o postoperados de cirugía general) se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF). En pacientes con alto riesgo tromboembólico (ej. pacientes postrauma mayor o cirugía ortopédica) se recomienda el uso de HBPM (*Grado A ACCP*).

3. En pacientes con factores de riesgo tromboembólico internados en la UTI, ¿está indicada la administración de inhibidores directos de trombina e inhibidores del factor X activado como medida de trombotrombolisis farmacológica?

Evidencia: actualmente no existen GPC ni estudios que avalen el empleo de los inhibidores directos de trombina como medida profiláctica de ETV en los enfermos ingresados en la UTI (Nivel C NICE).

Recomendación: los inhibidores directos de la trombina e inhibidores del factor X activado no deben ser utilizados como una medida de trombotrombolisis en enfermos internados en la UTI (Grado D-BPP NICE).

4. En pacientes con factores de riesgo tromboembólico internados en la UTI, ¿está indicada la administración de inhibidores directos de trombina como medida de trombotrombolisis farmacológica?

Evidencia: actualmente no existen GPC ni estudios que avalen el empleo de los inhibidores directos de trombina como medida profiláctica de ETV en los enfermos ingresados en la UTI (Nivel C NICE).

Recomendación: los inhibidores directos de la trombina no deben ser utilizados como una medida de trombotrombolisis en enfermos internados en la UTI (Grado D NICE).

Situaciones especiales

Enfermedades de origen médico (EPOC, IC, sepsis, enfermedad neurológica aguda, etc.).

a) En pacientes en la UTI con enfermedad de origen médico, ¿están indicadas las medidas de trombotrombolisis farmacológica?

Evidencia: los pacientes con enfermedad médica aguda admitidos a hospitalización con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o enfermedad respiratoria grave, o quienes están confinados a una cama y presentan uno o más factores de riesgo incluyendo cáncer, ETV previa, sepsis, enfermedad neurológica aguda, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras, se beneficiarán con el uso de la trombotrombolisis (Nivel 1 ACCP).⁴

Recomendación: en los pacientes con enfermedad médica aguda admitidos a hospitalización con

uno o más factores de riesgo tromboembólico, se recomienda la trombotrombolisis con HBPM, HNF, convencional o fondaparinux (Grado A ACCP).

b) En pacientes de origen médico con contraindicación para trombotrombolisis farmacológica, ¿qué medidas de trombotrombolisis están indicadas?

Evidencia: en los pacientes con enfermedad médica y factores de riesgo tromboembólico y contraindicación para la trombotrombolisis farmacológica es conveniente evaluar las medidas no farmacológicas de trombotrombolisis (Nivel 1 ACCP).

Recomendación: se recomienda el uso óptimo de trombotrombolisis no farmacológica con DCM o MCG en pacientes con contraindicación para la trombotrombolisis farmacológica (Grado A ACCP).

c) En pacientes con sepsis, ¿están indicadas las medidas de trombotrombolisis?

Evidencia: los pacientes hospitalizados en la UTI tienen riesgo para desarrollar TVP. La evidencia actual muestra claros beneficios de la trombotrombolisis en pacientes internados tanto en la UTI como en salas generales de hospitalización. Los pacientes con sepsis grave pueden presentar los mismos factores de riesgo que el resto de enfermos críticos. Diferentes estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo sobre el uso de profilaxis para TVP en pacientes críticamente enfermos han demostrado una reducción en la incidencia de la TVP y de la EP. La prevalencia de infección/sepsis es de 17% en todos los estudios y de 52% en los pacientes de la UTI. El beneficio de la trombotrombolisis ha sido demostrado en diferentes metaanálisis. El riesgo de su administración es bajo, la gravedad de no administrarla es alta y el costo es bajo (Nivel 1 SSC). De acuerdo a la evidencia los resultados con el uso de HBPM y HNF es equivalente en la población médica en general. Un metaanálisis comparó la administración de HNF dos veces o tres veces al día, demostrando que la HNF aplicada tres veces al día produce mayor eficacia y menos sangrado que la de dos veces al día. Los médicos deben evaluar el riesgo de un ETV y de sangrado de forma individual y elegir la forma de administración. El costo de la HBPM es mayor y la frecuencia de administración es menor. La HNF es preferida sobre la HBPM en pacientes con función renal moderada o grave (Nivel 1 SSC). Los métodos mecánicos (MCG o DCM) se implementan cuando la anticoagulación

está contraindicada o como terapia adyuvante a la anticoagulación en los pacientes con muy alto riesgo tromboembólico (*Nivel 1 SSC*). En los pacientes con muy alto riesgo, se prefiere el uso de la HBPM sobre la HNF (*Nivel 2 SSC*). Los pacientes que reciben heparina deben ser monitorizados por el riesgo de desarrollar trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Recomendación: en los pacientes con sepsis grave se recomienda la profilaxis para TVP con a) HNF administrada dos o tres veces al día, o b) HBPM diariamente, excepto en caso de contraindicación (ej. trombocitopenia, coagulopatía grave, sangrado activo, hemorragia intracerebral reciente) (*Grado A SSC*).

En pacientes con choque séptico con contraindicación para el uso de heparina, se recomienda la tromboprofilaxis mecánica con dispositivos como MCG o DCM, a menos que estén contraindicados (*Grado A SSC*). En los pacientes de muy alto riesgo, como los enfermos con sepsis grave e historia de TVP, trauma o cirugía ortopédica, se sugiere la combinación de terapia farmacológica y mecánica, a menos que esté contraindicada o no sea práctica (*Grado C SSC*). En los pacientes con muy alto riesgo, se sugiere el uso de HBPM sobre la HNF, ya que ha demostrado ser superior en este tipo de enfermos (*Grado C SSC*).

Quemaduras

a) En pacientes quemados, ¿se deben considerar los factores de riesgo para evaluar el inicio de tromboprofilaxis?

Evidencia: en los pacientes quemados, la evaluación y estratificación de riesgo tromboembólico depende de los factores de riesgo adicionales como edad avanzada, obesidad mórbida (índice de masa corporal > 30), quemaduras extensas o de extremidades inferiores, trauma de miembros inferiores, portador de catéter venoso femoral e inmovilidad prolongada, para determinar el inicio de tromboprofilaxis (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: en los pacientes quemados se recomienda la evaluación y estratificación de riesgo tromboembólico con base en los factores de riesgo para determinar la implementación de tromboprofilaxis (*Grado A ACCP*).

b) En el paciente quemado, ¿están indicadas las medidas de tromboprofilaxis farmacológica?

Evidencia: en los pacientes con lesión térmica, las medidas de tromboprofilaxis farmacológica a base de HBPM o HNF se utilizan de manera temprana siempre y cuando no exista contraindicación para su administración (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: en los pacientes con lesión térmica sin contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica, se recomienda la administración de HBPM a 1 mg/kg cada 24 horas o HNF a razón de 50 UI/kg cada 12 horas (*Grado C ACCP*).

c) En el paciente quemado con contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica, ¿están indicadas las medidas no farmacológicas de tromboprofilaxis?

Evidencia: en pacientes con quemaduras y alto riesgo de hemorragia se puede utilizar tromboprofilaxis mecánica, hasta que disminuya el riesgo de hemorragia (*Nivel 1 ACCP*).

Evidencia: en los pacientes con quemaduras con factores de riesgo de sangrado está contraindicado el empleo de medidas de tromboprofilaxis farmacológica, en cuyo caso las medidas mecánicas a base de DCM y MCG son de utilidad hasta que disminuya el riesgo de sangrado (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: en los pacientes quemados con alto riesgo de sangrado se recomienda utilizar las medidas de tromboprofilaxis mecánica hasta que disminuya el riesgo de hemorragia (*Grado A ACCP*).

Trauma

a) En pacientes con trauma mayor, ¿está indicado el uso de tromboprofilaxis?

Evidencia: los pacientes con trauma mayor presentan múltiples factores que incrementan el riesgo tromboembólico, de tal manera que la ETV constituye la tercera causa de muerte hospitalaria en estos enfermos. Un análisis multivariado sugirió cinco factores de riesgo independientes para TVP: edad mayor (OR: 1.05 por año de edad; IC 95% 1.03-1.06), transfusión (1.74, IC 95% 1.03-2.93), cirugía (OR 2.3, IC 95% 1.08-4.89), fractura de fémur o tibia (OR 4.82 IC 95% 2.79-8.33) y lesión del médula espinal (OR 8.59, IC 95% 2.92-25.28) (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: la tromboprofilaxis se recomienda en todos los pacientes con trauma mayor (*Grado A ACCP*). En ausencia de una contraindicación, se recomienda la tromboprofilaxis temprana con HBPM (*Grado A ACCP*). Una alternativa aceptable es la

combinación de HBPM y métodos de tromboprofilaxis mecánica (*Grado B ACCP*). En los pacientes con trauma se recomienda continuar con tromboprofilaxis hasta el egreso hospitalario (*Grado C ACCP*).

b) En pacientes con contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica, ¿cuál es la alternativa de profilaxis indicada en estos enfermos?

Evidencia: los pacientes con trauma mayor pueden presentar factores de riesgo de sangrado, lo que contraindica la prescripción de tromboprofilaxis farmacológica, por lo que estos pacientes se benefician con el uso de medidas mecánicas de tromboprofilaxis (*Nivel 1 ACCP*). Es importante evaluar de manera cotidiana los factores de riesgo de sangrado para establecer el momento de iniciar la tromboprofilaxis farmacológica sola o combinada con las medidas mecánicas (*Grado 1 ACCP*).

Recomendación: en los pacientes con trauma mayor y presencia de sangrado activo o alto riesgo de sangrado, la tromboprofilaxis farmacológica está contraindicada, por lo que se recomienda tromboprofilaxis mecánica con DCM o posiblemente con MCG sola (*Grado B ACCP*). Una vez que el alto riesgo de sangrado disminuye, se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica y/o tromboprofilaxis mecánica (*Grado C ACCP*).

c) En pacientes con trauma, ¿está indicado el uso del filtro de vena cava inferior (VCI) como medida tromboproláptica?

Evidencia: el filtro de VCI ha sido utilizado con relativa frecuencia en los pacientes con trauma como método para reducir la incidencia de EP. Sin embargo, este método no ofrece profilaxis para TVP. Actualmente no existen estudios clínicos que demuestren una reducción del EP con el uso de filtros de VCI en pacientes con contraindicación para la anticoagulación. La colocación del filtro de VCI en pacientes con trauma sin evidencia de ETV es profiláctica, sin embargo, su indicación es controvertida (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: en pacientes con trauma, no se recomienda el uso de filtro de VCI como método de tromboprofilaxis (*Grado C ACCP*).

Fibrilación auricular (FA)

a) En pacientes con FA que requieren cardioversión de emergencia, ¿está indicada la anticoagulación?

Evidencia: la FA es el trastorno más común del ritmo cardiaco, y es un factor de riesgo independiente para un evento vascular isquémico de 4 a 5 veces más en todos los grupos de edad. En el contexto del paciente en la UTI pueden presentar FA e inestabilidad hemodinámica y requerir de cardioversión de emergencia, en cuyo caso es importante evaluar el uso de anticoagulación (*Nivel 2 ACCP*).

Recomendación: en pacientes con FA e inestabilidad hemodinámica que requieran cardioversión de emergencia, se sugiere el uso de HNF (TTPa de 60 segundos o en rango terapéutico de 50 a 70 segundos) o HBPM (la dosis es de anticoagulación completa, como en el tratamiento de la TVP) (*Grado C ACCP*).

Embarazo

a) En pacientes embarazadas, ¿están indicadas las medidas de tromboprofilaxis?

Evidencia: el embarazo incrementa el riesgo de eventos tromboticos de 3 a 5 veces comparado con pacientes no embarazadas. Esta predisposición es resultado de un estado de la hipercoagulabilidad, como mecanismo de protección durante el embarazo y el aborto espontáneo. El embarazo se caracteriza por un incremento en los factores procoagulantes y disminución de los factores anticoagulantes, resultado de un aumento en los niveles de fibrinógeno, factores de la coagulación VII, VIII, IX y X, disminución de los niveles de proteína S y resistencia a la proteína C activada y alteración de la fibrinólisis debida a inhibidores derivados de la placenta.³⁶ La deficiencia adquirida de antitrombina ocurre en estados de pérdida de proteínas como el síndrome nefrótico y la preeclampsia, incrementando el riesgo de trombosis. La estasis sanguínea, causada por dilatación venosa mediada por progesterona y compresión de la vena cava inferior por el útero a finales de la gestación, también incrementa el riesgo de trombosis. La disrupción endotelial de los vasos pélvicos puede ocurrir durante el parto y principalmente por interrupción por vía cesárea. Otros factores de riesgo de trombosis incluyen la inmovilización, la cirugía, la hiperestimulación ovárica por el uso de gonadotropina para la fertilización *in vitro*, trauma, neoplasias, estados de hipercoagulabilidad hereditarios o adquiridos. Los estados de hipercoagulabilidad incluyen deficiencia de antitrombina, proteína C o S, resistencia a la proteína C activada secundaria a mutación del factor V

de Leiden, mutación del gen de la protrombina PT 20210A, hiperhomocisteinemia y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y B-2 glicoproteína tipo I). Otras condiciones que incrementan el riesgo de trombosis incluyen la hiperémesis gravídica, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, infección, tabaquismo y catéteres intravenosos.³⁷ (Nivel 3 NICE).

Recomendación: a pesar del incremento de los factores de riesgo durante el embarazo y postparto, la mayoría de las embarazadas no requieren anticoagulación.

La tromboprofilaxis se recomienda en mujeres con historia de trombosis de causa no determinada, síndrome antifosfolípido con antecedente de pérdida de embarazo como único criterio clínico, trombofilia y embarazo alto riesgo.³⁶ (Grado D NICE).

En pacientes embarazadas se sugiere el uso de HBPM sobre las HNF para la prevención de eventos tromboembólicos (Grado C ACCP). La dosis recomendada de HBPM para la prevención de un evento tromboembólico o prevención de pérdidas de embarazos en pacientes con síndrome antifosfolípido son: enoxaparina 30 mg dos veces al día o 40 mg al día; dalteparin 5,000 UI al día, tinzaparin 75 UI/kg al día o 4,500 UI al día. La dosis de HNF varía de acuerdo al tiempo de evolución del embarazo: 5,000 UI dos veces al día en el primer trimestre, 7,500 UI dos veces al día en el segundo trimestre y 10,000 UI dos veces al día en el tercer trimestre.³⁷ (Grado D NICE).

Insuficiencia hepática y cirrosis hepática

a) En pacientes con insuficiencia o cirrosis hepática, ¿están indicadas las medidas de tromboprofilaxis?

Evidencia: los pacientes con insuficiencia o cirrosis hepática con pruebas de coagulación normales o alteración de la coagulación (alargamiento de TP o INR) pueden presentar eventos trombóticos. La trombosis de la vena porta es una complicación frecuente en pacientes con cirrosis hepática, con una incidencia de 10 a 15% como resultado de factores locales y sistémicos, incluyendo un estado de hipercoagulabilidad. En los enfermos con trombosis venosa portal se ha encontrado una predisposición genética de trombosis hasta de 70% de los casos *versus* 8% de los que no tienen cirrosis. Por lo tanto, los pacientes con cirrosis hepática presentan alteraciones de la coagulación que los predisponen

a eventos trombóticos por lo que no son considerados como pacientes autoanticoagulados.³⁸ (Nivel 3 NICE).

Recomendación: en pacientes con insuficiencia hepática o cirrosis hepática se recomienda evaluar la tromboprofilaxis farmacológica cuando presentan alto riesgo tromboembólico. Sin embargo, cuando hay alto riesgo de sangrado se debe implementar la tromboprofilaxis mecánica a base a MCG y/o DCM.³⁸ (Grado D NICE).

b) En pacientes con insuficiencia o cirrosis hepática, ¿se debe ajustar la dosis de la tromboprofilaxis farmacológica?

Evidencia: la evidencia actual no considera el empleo de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes con insuficiencia o cirrosis hepática. Sin embargo, ha habido una disminución de las complicaciones de trombosis en esta población como resultado de la implementación de tromboprofilaxis.³⁸ (Nivel 3 NICE).

Recomendación: la HBPM es relativamente segura en pacientes con insuficiencia o cirrosis hepática, por lo que se recomienda su aplicación ante la presencia de factores de riesgo tromboembólico. En los pacientes con insuficiencia o cirrosis hepática con factores de riesgo de sangrado se recomiendan medidas de tromboprofilaxis mecánica (DCM y/o MCG).³⁸ (Grado D NICE).

Insuficiencia renal

a). En pacientes con insuficiencia renal, ¿están indicadas las medidas de tromboprofilaxis farmacológica?

Evidencia: en los pacientes con insuficiencia renal es importante considerar la función renal para determinar el tipo y dosis del agente tromboproláctico debido a que se eliminan por vía renal, principalmente en pacientes de edad avanzada, con diabetes mellitus y aquellos con alto riesgo de sangrado (Nivel 1 ACCP).

Recomendación: se recomiendan las medidas de tromboprofilaxis farmacológica previa evaluación de la función renal para elegir el tipo y ajustar la dosis del agente antitrombótico (Grado A ACCP).

b). En pacientes con insuficiencia renal, ¿qué medidas se deben implementar con el uso de tromboprofilaxis farmacológica?

Evidencia: los agentes utilizados para la trombo profilaxis farmacológica se metabolizan por vía renal, por lo tanto, la vida media se prolonga y tienden a acumularse en el torrente sanguíneo. En estas circunstancias es pertinente la determinación del grado de anticoagulación a través de los niveles séricos de TTPa y Factor Xa en pacientes bajo profilaxis con HNF y HBPM, respectivamente (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: en los pacientes con insuficiencia renal se recomienda evitar el uso de anticoagulantes bioacumulables y ajustar la dosis del agente antitrombótico mediante la determinación de los niveles séricos del TTPa y Factor Xa (*Grado B ACCP*).

Síndrome coronario agudo (SICA)

a) En pacientes con SICA, ¿están indicadas las medidas de tromboprofilaxis farmacológica?

Evidencia: los lineamientos actuales sobre el manejo del SICA incluyen dosis anticoagulantes de agentes trombolíticos y HBPM, sin embargo, existe poca información relacionada al uso de profilaxis con HBPM en la fase aguda del infarto del miocardio (*Nivel 4 NICE*).

Recomendación: no se recomienda el uso de tromboprofilaxis en la fase aguda del infarto del miocardio (*NICE D*).

Inmovilización prolongada

a). En pacientes con inmovilización prolongada, ¿qué medidas de tromboprofilaxis están indicadas?

Evidencia: los pacientes en UCI tienen factores de riesgo inherentes a su condición, muchos de ellos padecen de insuficiencia cardiaca o respiratoria, y es probable que su manejo requiera el uso de ventilación mecánica y sedación farmacológica, condicionando inmovilidad prolongada. Sin embargo, no se tiene una definición de cuántos días se considera como inmovilización prolongada (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: se recomienda una evaluación de rutina en todos los pacientes que ingresen a la UTI para determinar el riesgo de tromboembolismo venoso y el uso de tromboprofilaxis. Las medidas de profilaxis deben incluir HBPM o HNF y en caso de pacientes con riesgo elevado de sangrado, el uso de DCM y MCG, en tanto cede el riesgo de sangrado (*Grado A ACCP*).

b). En pacientes con inmovilización prolongada, ¿cuánto tiempo se deben proporcionar las medidas de tromboprofilaxis?

Evidencia: la duración de la tromboprofilaxis farmacológica estará indicada mientras el paciente permanezca inmovilizado o confinado a la cama. La evaluación de un ETV tanto clínica como por ultrasonido en la habitación del paciente pueden ser de utilidad para considerar el tiempo de duración de la profilaxis (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: en algunos casos la tromboprofilaxis debe continuarse en la fase posterior al egreso hospitalario del paciente. Las medidas de profilaxis mecánicas, tanto estáticas como dinámicas, se recomienda que sean utilizadas durante la estancia hospitalaria, sobre todo en la etapa de confinamiento a la cama (*Grado C ACCP*).

Trombosis venosa asociada a catéteres venosos centrales (CVC)

a) En pacientes con CVC, ¿están indicadas las medidas de tromboprofilaxis?

Evidencia: existen guías internacionales que recomiendan el uso de tromboprofilaxis en enfermos con CVC asociado a otros factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa como enfermos con esperada inmovilidad > 48 horas, historia de insuficiencia venosa periférica con o sin venas varicosas, historia de trombofilias, comorbilidades médicas (ICC, EPOC), enfermos con cáncer y, sobre todo, recibiendo quimioterapia, uso de terapia hormonal o anticonceptivos e IMC >30 kg/m².³⁹ (*Nivel 1+ NICE*).

Recomendación: todo enfermo ingresado a la UTI con un CVC o que éste sea colocado y no existan otros factores de riesgo, no recibirá tromboprofilaxis de rutina.³⁹ (*Grado A NICE*). En caso de presentar otros factores de riesgo para ETV debe ser evaluado de forma diaria para recibir medidas tromboprofilácticas (mecánicas y/o farmacológicas).³⁹ (*Grado A NICE*).

Cirugía mayor (gastrointestinal, urológica, ginecológica y cardiaca)

a) En pacientes sometidos a una cirugía mayor, ¿están indicadas las medidas de tromboprofilaxis?

Evidencia: los pacientes sometidos a una cirugía mayor gastrointestinal, urológica, torácica y gineco-

lógica presentan un alto riesgo de trombosis, por lo que la evaluación del riesgo tromboembólico es esencial, ya que en base al grado de riesgo se implementarán las medidas de tromboprofilaxis (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: en los pacientes sometidos a una cirugía mayor se recomienda la tromboprofilaxis mecánica y farmacológica en base al riesgo tromboembólico. En pacientes con riesgo moderado o alto se recomienda el uso de HBPM o HNF (*Grado A ACCP*).

c) En pacientes sometidos a una cirugía mayor, ¿cuál es el periodo de tiempo recomendado para iniciar tromboprofilaxis farmacológica?

Evidencia: diferentes ensayos clínicos en pacientes quirúrgicos han estandarizado el empleo de tromboprofilaxis a 12 horas antes en el periodo perioperatorio, así como también 12 horas después del postoperatorio. Otros estudios, considerando que 12 horas pre y postquirúrgicas es un intervalo muy amplio, evaluaron el empleo de medidas de tromboprofilaxis dos horas antes y seis horas después del acto quirúrgico. Sin embargo, con base en los lineamientos actuales, la implementación de tromboprofilaxis es dos horas antes o cuatro horas después de la cirugía en ausencia de factores de riesgo de sangrado (*Nivel 2 SEPAR*).

Recomendación: se recomienda iniciar la tromboprofilaxis farmacológica a 50% de la dosis real, dos horas antes de la cirugía y de 4 a 6 horas posterior al evento quirúrgico en ausencia de contraindicación, y ajustar la dosis 24 horas después de la primera dosis (*Grado C SEPAR*).

d) En pacientes que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico o reintervención, ¿cuál es el periodo de tiempo recomendado para suspender la tromboprofilaxis farmacológica?

Evidencia: la heparina en la circulación se une a varias proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos, lo que contribuye a su complicada farmacocinética. La heparina es depurada desde el plasma a través de un mecanismo rápido saturable y otro más lento de primer orden. La fase saturable se debe a la unión de la heparina a los receptores en las células endoteliales y macrófagos, donde es internalizada y despolimerizada; la depuración lenta es principalmente renal. En dosis terapéuticas, una proporción considerable de la he-

parina administrada es removida de la circulación por el mecanismo rápido saturable. Debido a esta cinética, la respuesta anticoagulante de la heparina no es lineal, por lo que a medida que se aumenta la dosis, crece en forma desproporcionada tanto la intensidad como la duración de su efecto. Por ejemplo, la vida media biológica aparente de la heparina aumenta de aproximadamente 30 minutos con un bolo IV de 25 U/kg a 60 minutos con un bolo de 100 U/kg. Por lo tanto, por sus características farmacológicas la HNF debe ser suspendida 2 a 4 horas antes del procedimiento quirúrgico, dependiendo de la dosis que se esté utilizando, aunque no hay evidencia que apoye el tiempo de suspensión con respecto a la dosis (*Nivel 3 NICE*).

Recomendación: por sus características farmacológicas la HNF debe ser suspendida 2 a 4 horas antes del procedimiento quirúrgico, dependiendo de la dosis que se esté utilizando, aunque no hay evidencia que apoye el tiempo de suspensión con respecto a la dosis (*Grado D NICE*).

e) En pacientes sometidos a un evento quirúrgico, ¿cuál es el periodo de tiempo que deben recibir tromboprofilaxis?

Evidencia: en pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico, la terapia tromboprofiláctica se implementará hasta que el paciente inicie la deambulación, aproximadamente entre el día 5 a 7 posteriores a la cirugía. Existen situaciones como la cirugía en pacientes con cáncer, cirugía abdominal o cirugía pélvica donde la tromboprofilaxis se extenderá hasta 28 días.³⁹ (*Nivel 1 NICE*).

Recomendación: en pacientes sometidos a una cirugía mayor se recomienda continuar la tromboprofilaxis hasta que el paciente inicie la deambulación. En pacientes con cáncer, cirugía abdominal o pélvica se recomienda extender la tromboprofilaxis por 28 días.³⁹ (*Grado A NICE*).

Paciente oncológico

1. En pacientes oncológicos con enfermedad médica o quirúrgica aguda, ¿está indicada la tromboprofilaxis?

Evidencia: el cáncer aumenta cuatro veces el riesgo de ETV y hasta seis veces cuando se someten a quimioterapia, por lo que es importante su evaluación y estratificación de riesgo tromboembólico para determinar el tipo de tromboprofilaxis (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: en pacientes con cáncer y una enfermedad médica aguda, se recomienda el uso de tromboprofilaxis de rutina como cualquier otro paciente de alto riesgo tromboembólico a base de HBPM, HNF o fonduparinux (*Grado A ACCP*).

Evidencia: la incidencia de un ETV en pacientes con cáncer sometidos a cirugía se incrementa dos veces más con relación a los que no requieren de un procedimiento quirúrgico (*Nivel 3 NICE*).

Recomendación: en pacientes con cáncer sometidos a un procedimiento quirúrgico se recomienda la tromboprofilaxis con HBPM, HNF o fonduparinux (*Grado A ACCP*).

Trombocitopenia inducida por heparina

a) En pacientes bajo tromboprofilaxis farmacológica, ¿está indicado el monitoreo rutinario de plaquetas?

Evidencia: la HNF y la HBPM son comúnmente utilizadas como medidas de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes con riesgo de un ETV después de una cirugía o enfermedad de origen médico admitidos en hospitalización. El uso de la HNF y HBPM está asociado a sangrado, anafilaxia, osteoporosis y trombocitopenia inducida por heparina (TIH), este último es el efecto adverso más grave de estos fármacos, siendo menos frecuente con el uso de HBPM. La TIH se presenta en > 1% de los pacientes que reciben heparina y se clasifica en dos tipos, la TIH 2 o forma inmunitaria y TIH 1 o no inmunitaria. La TIH 2 se caracteriza por una mayor disminución del recuento plaquetario y un estado paradójico de hipercoagulabilidad responsable de la mayor morbilidad y mortalidad de estos casos. La TIH 2 se define como una disminución relativa de la cuenta plaquetaria mayor de 50% del valor basal o una disminución absoluta menor a $100 \times 10^9/L$, típicamente después de 5 a 10 días de iniciar la administración de heparina. Si la trombocitopenia se desarrolla dentro de las primeras 24 horas de exposición a la heparina, la TIH es considerada en pacientes con exposición reciente a la heparina (100 días o menos) debido a la formación de anticuerpos antiplaquetarios tipo 4 (Ac PF4). La TIH 1 se caracteriza por una disminución de las plaquetas entre 100 a $130 \times 10^9/L$, siendo la forma más común de presentación, habitualmente dentro de los primeros cuatro días de administración de la heparina y se debe a una interacción directa de la heparina con las plaquetas (alteración inducida por el fármaco). (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: en los pacientes que reciben manejo con heparina y cuando el médico considera el riesgo de TIH, se recomienda el monitoreo plaquetario (*Grado C ACCP*).

b) En pacientes bajo tromboprofilaxis farmacológica, ¿en qué situaciones se debe sospechar de TIH?

Evidencia: los pacientes que reciben heparina tienen un riesgo estimado de TIH de 0.1 a 1%. (*Nivel 2 ACCP*). La TIH puede ocurrir en pacientes que están recibiendo heparina o han recibido heparina en las últimas dos semanas, y que presentan una disminución del recuento plaquetario mayor a 50% y/o presencia de evento trombotico entre los días 5 y 14 e inclusive posterior al inicio de la heparina resultado del estado paradójico de hipercoagulabilidad causado por la activación plaquetaria asociada a la generación de trombina (*Nivel 1 ACCP*).

Recomendación: se debe sospechar la TIH en pacientes que están recibiendo o han recibido heparina en las últimas dos semanas y presentan una disminución de más de 50% del recuento plaquetario y/o presencia de un evento trombotico (*Grado C ACCP*).

c) En pacientes con sospecha o confirmación de TIH, ¿qué medidas de tromboprofilaxis están indicadas?

Evidencia: en los pacientes con alta sospecha o confirmación de TIH, el manejo se basa en anticoagulantes no heparínicos como fonduparinux sobre el uso de heparina no fraccionada y HBPM (*Nivel 2 ACCP*).

Recomendación: en los pacientes con alta sospecha o confirmación de TIH, se recomienda tratamiento tromboprofiláctico a base de anticoagulantes no heparínicos como fonduparinux sobre el uso de heparina no fraccionada y HBPM (*Grado C ACCP*).

d) ¿Está indicada la transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes sin sangrado activo con sospecha o confirmación de trombocitopenia inducida por heparina?

Evidencia: en los pacientes con alta sospecha o confirmación de TIH sin evidencia de sangrado activo, no está justificada la transfusión profiláctica de plaquetas (*Nivel 2 ACCP*).

Recomendación: no se recomienda la transfusión de plaquetas en los pacientes con fuerte sospecha o confirmación de TIH sin evidencia de sangrado (*Grado C ACCP*).

Guía de tromboprofilaxis en terapia intensiva pediátrica

INTRODUCCIÓN

La ETV es menos frecuentemente diagnosticada en pediatría a diferencia de otros grupos de edad, por lo que la información clínica es limitada y varios de los tratamientos y recomendaciones son extrapolados de la experiencia e información clínica adquirida en el paciente adulto.⁴⁰ A raíz de los avances en la atención médica pediátrica de tercer nivel, cada vez es mayor el número de niños que requieren terapia antitrombótica. La ETV tiene como manifestación clínica la TVP y el EP.

La tromboprofilaxis en el paciente pediátrico presenta un área donde hay mínima evidencia para guiar decisiones en la práctica clínica. Se requieren estudios de intervención con alto rigor metodológico relacionados con la farmacocinética básica y la farmacodinamia de los diferentes fármacos antitrombóticos disponibles para poder realizar recomendaciones tanto de terapia antitrombótica como de tromboprofilaxis.⁴¹

Existen hechos que sugieren que el adaptar la experiencia alcanzada en adultos no es posible en los pacientes pediátricos debido a las diferencias con la magnitud y la frecuencia de las enfermedades que predisponen a eventos tromboticos y a variaciones relacionadas con el comportamiento diferente de los sistemas de hemostasia, así como con la farmacocinética y la farmacodinamia de los diversos medicamentos antitrombóticos.

Fármacos anticoagulantes para empleo en terapia intensiva pediátrica

Heparina no fraccionada (HNF)

También conocida como heparina estándar, es el anticoagulante natural más empleado en la población pediátrica. La heparina presenta limitaciones que hacen que su efecto anticoagulante sea muy variable, y se debe a su unión específica a ciertas células y proteínas plasmáticas que limitan su disponibilidad para unirse a la antitrombina. Esto se traduce clínicamente en su escaso efecto en dosis

bajas, su corta vida media y su gran variabilidad de respuesta en diferentes pacientes, por lo que se requiere una cuidadosa vigilancia de laboratorio para asegurar niveles adecuados.⁵⁶ La vigilancia es mediante de la medición del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), cuyo valor en forma de cociente deberá estar entre 1.5 a 2.5 veces el de un control normal.⁴² La heparina está indicada tanto en la prevención y tratamiento de la TVP y del EP, en cirugía cardíaca y en pacientes seleccionados con coagulación intravascular diseminada (CID).

La HNF se une a las proteínas plasmáticas, lo cual limita su actividad (diferencias relacionadas con la edad).^{43,44} Su biodisponibilidad es altamente variable con un inicio de acción entre una y dos horas. La vida media depende de la dosificación variando entre 1, 2.5 y 5 horas con dosis de 100, 400 y 800 UI/kg, respectivamente.⁴⁵ Hay algunos reportes que mencionan que puede haber diferencias relacionadas con la edad, en relación en la cantidad de liberación del inhibidor de la vía del factor tisular para la misma cantidad de HNF.⁴³ Debido a un mayor volumen de distribución, el aclaramiento de la HNF en recién nacidos es más rápida que en pacientes pediátricos mayores, aunque los estudios son limitados.

Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

A pesar de no contar con ensayos clínicos aleatorios, controlados suficientes que reflejen el beneficio y seguridad del paciente, las HBPM se han convertido en el medicamento de elección cuando se requiere un rápido efecto anticoagulante en pacientes pediátricos, tanto para tromboprofilaxis como para el tratamiento del tromboembolismo.^{46,47}

Las heparinas de bajo peso molecular son un grupo heterogéneo de sustancias derivadas de la heparina clásica por despolimerización de sus cadenas mediante distintos métodos químicos o enzimáticos, obteniendo fragmentos con un peso medio molecular de 5,000 Da. Al igual que la HNF, las HBPM producen su efecto anticoagulante a través de su unión a la antitrombina,

mediada por el pentasacárido específico y que es responsable de la inhibición del factor Xa. A diferencia de la HNF, las HBPM poseen una mayor capacidad de inhibición de la función anti Xa, que de la Anti-IIa, con un cociente de actividad Anti-Xa/Anti-IIa mayor a 1.

Un concepto importante es que las HBPM son fármacos distintos y no intercambiables y que con cada producto varía también su capacidad anti-trombótica (aunque posean igual actividad anti Xa) y su riesgo hemorrágico. Las HBPM, al acortar sus cadenas, han adquirido una serie de propiedades biológicas debidas todas a una menor afinidad por las células endoteliales y macrófagos. Esto conlleva una serie de ventajas con respecto a la HNF, que se pueden resumir en: mayor biodisponibilidad, vida media más larga (2 a 4 h), efecto antitrombótico más eficaz y seguro y menor frecuencia de efectos secundarios (trombocitopenia y osteoporosis). Esto permite que se puedan administrar una o dos veces al día y que en general no necesiten monitorización de laboratorio.^{42, 48-52}

La predicción del grado de anticoagulación según la dosis ponderal para cada paciente parece ser menor en niños en comparación con los adultos.^{53,54} Sin embargo, los rangos terapéuticos han sido extrapolados de sujetos adultos y están basados en los niveles plasmáticos de anti-Xa (0.5 a 1 U/mL) a las 4 a 6 horas de la administración subcutánea. Además, el impacto clínico no ha sido establecido.⁵⁵⁻⁵⁸

Profilaxis en trombosis venosa profunda

Heparina no fraccionada

En la práctica clínica pediátrica se ha hecho evidente la dificultad para ajustar la dosis terapéutica de la HNF y se han aplicado nomogramas para su dosificación, mismos que han sido validados para su empleo en pediatría.⁵⁹⁻⁶² No hay datos suficientes para definir la dosis profiláctica óptima de HNF. La práctica clínica pediátrica recomienda 10 U/kg/hora en infusión continua.

La falta de certeza para el uso de TTP y FXa en la definición de rangos terapéuticos en pacientes pediátricos, representa un problema para la óptima vigilancia de la heparina. Mientras no haya datos publicados para apoyar esta práctica, muchos clínicos emplean de manera preferencial anti-Fxa en niños menores de un año en las unidades de cuidados intensivos. Hay poca

correlación entre anti-Fxa y TPT en este grupo de pacientes (*cuadro VII*). Uno de los esquemas empleados en pediatría para la administración profiláctica de HNF propuesto por este grupo de consenso es:

1. Sin bolo inicial
2. Infusión continua: 10 U/kg/h
3. Mantener rangos de TTPa menores a 50 seg, monitorizando cada 48 horas.

Entre los efectos adversos a considerar en el niño es importante mencionar:

Hemorragia: incidencia reportada de 1.5% de los niños tratados con HNF para tratamiento de TVP y EP, y hasta 24% en niños hospitalizados en terapia intensiva y que reciben heparina por diferentes indicaciones. Se requieren estudios para determinar la frecuencia real de hemorragia inducida por HNF en pacientes pediátricos que reciben dosis terapéuticas adecuadas.^{61,63}

Osteoporosis: hay algunos casos relacionados con esta complicación asociada a la administración de heparina. En algunos de los reportes los pacientes recibían esteroides de manera concomitante.⁶⁴ Con base en los hallazgos encontrados en pacientes adultos, donde con mayor frecuencia se ha encontrado la asociación HNF-osteoporosis, se sugiere no emplear el fármaco por tiempo prolongado, principalmente si hay alternativas disponibles para la anticoagulación.⁶⁵

Trombocitopenia: complicación encontrada con la administración de dosis desde profilácticas hasta supratrapéuticas en pacientes de 3 meses a 15 años. Hay reportes de estudios en pacientes de terapia intensiva donde la complicación se presenta en 2% de los mismos.⁶⁶⁻⁷¹

Cuadro VII. Administración de heparina en pacientes pediátricos.

TTPa	Bolo U/kg	Minutos de suspensión	Porcentaje	Vigilancia de TTPa (horas)
< 50	50	0	+10	4
50 a 59	0	0	+10	4
60 a 85	0	0	0	24 horas después
86 a 95	0	0	-10	4
96 a 120	0	30	-10	4
> 120	0	60	-15	4

Heparina de bajo peso molecular

La dosis profiláctica de HBPM se ajusta de acuerdo a la titulación de actividad de antifactor Xa (factor X) que debe encontrarse entre 0.35 a 0.7 U/mL. La dosis utilizada para alcanzar esta actividad es diferente para cada HBPM. Es necesario recordar que cada medicamento cuenta con un perfil farmacocinético distinto, por lo que las dosis individuales varían entre un producto y otro. Las dosis iniciales sugeridas para enoxaparina (una de las HBPM más utilizadas en México) es:

Profilaxis

- Menores de dos meses: 0.75 mg/kg cada 12 horas, subcutánea.⁶⁰
- Mayores de dos meses: 0.5 mg/kg cada 12 horas.^{47,60}
- Se recomienda la monitorización de niveles anti-FXa en niños y recién nacidos.⁶⁰

Los efectos adversos relacionados al uso de HBPM son similares a los de la HNF aunque en recién nacidos el riesgo de hemorragia no está establecido.⁷² En este grupo de pacientes candidatos al empleo de anticoagulantes, deberá descartarse a través de estudios de imagen la presencia de hemorragia intracraneana antes de iniciar el tratamiento.⁷³ La frecuencia de osteoporosis y trombocitopenia es menor que con la HNF.

PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA PRIMARIA EN PRESENCIA DE CATÉTER VENOSO CENTRAL (CVC)

Trombosis asociada a catéter

Evidencia: diversas publicaciones han mostrado de que los CVC son la causa más frecuente de tromboembolismo en el grupo pediátrico y responsables de 80% de las TVP en neonatos¹²² y 32% en niños.⁷⁴ (2b) La TVP se asocia a la sola presencia de catéteres, siendo más frecuente en catéteres femorales.⁷⁵ (nivel de evidencia 1 recomendación B).

La profilaxis en casos de presencia de CVC estaría encaminada a:

1. Evitar la TVP relacionada a la presencia del catéter.

2. Evitar la TVP relacionada a la presencia del catéter utilizado para la alimentación parenteral prolongada.
3. Mantener la permeabilidad del catéter.

Diversas publicaciones sugieren que la profilaxis con heparina en niños con CVC podría disminuir las complicaciones como TVP o colonización bacteriana, sin embargo, ninguna emite recomendaciones.^{57,61,76} En relación a la profilaxis ante la presencia del catéter, se publicó el estudio PROTEKT,⁵⁵ en el que se seleccionó a niños mayores de tres meses de edad a los que se administró HBPM y se le comparó con otro grupo manejado sólo con apoyo general convencional. La incidencia de TVP asociada a catéter fue de 14.1 vs 12% del grupo control. Sin embargo, el estudio se dio por terminado debido al bajo número de pacientes que pudieron ser reclutados y no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa (NICE 1-).

La información derivada de evidencia científica es insuficiente para recomendar el empleo rutinario de tromboprofilaxis en niños por la sola presencia de catéter venoso central, ya que aun cuando la incidencia de trombosis por CVC es alta, no se ha podido demostrar la utilidad de la tromboprofilaxis farmacológica por el riesgo de los medicamentos.⁶⁵

Catéteres para administrar de nutrición parenteral

Evidencia: En el caso de pacientes con CVC para administración de nutrición parenteral por tiempo prolongado, se ha reportado incidencia hasta de 35%, dependiendo del método diagnóstico empleado. La trombosis relacionada a la presencia catéter es, junto con la sepsis, la complicación clínica más importante que se presenta en los pacientes con nutrición parenteral.^{77,78} Entre los factores asociados a la génesis de la trombosis están el daño endotelial durante la inserción del catéter, la oclusión de los vasos sanguíneos, los estados de flujo bajo, la estasis sanguínea, el flujo turbulento, la hiperviscosidad o hipercoagulabilidad, las características del paciente, velocidad de infusión, así como el material del que está hecho el catéter.⁷⁹

El empleo de heparina en catéteres para infusión de nutrición parenteral se fundamenta en los siguientes beneficios: acción anticoagulante, prevención de la infección (trombo como nido de colonización microbiana) y activación de la lipoproteín lipasa. En relación al riesgo desarrollo de infección, está reportado que impregnar catéteres con heparina

disminuye la adherencia bacteriana y la incidencia de cultivos positivos.⁷⁹

En un estudio en que se usó heparina a dosis de 1 U/mL para la prevención de obstrucción de catéteres centrales de inserción periférica aplicados a neonatos, no se encontró diferencia significativa en la incidencia de obstrucción o sepsis asociada al catéter.⁸⁰

Los criterios emitidos por la *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* recomiendan el uso de heparina, ya que reduce la formación de fibrina en el interior del catéter y favorece la permeabilidad del mismo, por lo que en esas guías se recomienda añadir heparina a dosis de 0.25 a 1 U/mL de solución de nutrición parenteral.^{81,82} Sin embargo, la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral comenta que no hay beneficio con el empleo de heparina en la prevención de la oclusión trombótica de catéteres, por lo que no recomiendan su uso. (Nivel evidencia 1-). Aun cuando estas evidencias fueron citadas por las sociedades médicas mencionadas, no son las recomendaciones de este grupo de consenso.⁸³

Los estudios realizados con antagonistas de la vitamina K como medida de profilaxis para la trombosis relacionada a catéteres son escasos y con dificultades metodológicas que disminuyen la calidad de su información. Sin embargo, con base en estos estudios su uso es frecuente en la práctica clínica. (Nivel de evidencia 2).^{40,77}

Recomendación: En niños con CVC de corta estancia, no se recomienda la profilaxis para trombosis de manera rutinaria con heparina (nivel de evidencia C).¹ En los niños que reciben nutrición parenteral por tiempo prolongado se sugiere profilaxis con antagonistas de vitamina K, con control en base a INR con valores entre 2 y 3 (nivel 2c).⁶⁵

PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN PRESENCIA DE PADECIMIENTOS CARDIOVASCULARES

a) La tromboprofilaxis ¿está recomendada en pacientes pediátricos con fibrilación auricular (FA)?

Evidencia: La FA es una arritmia poco frecuente en la edad pediátrica, donde están presentes mecanismos tromboembólicos complejos en los que interactúan factores de riesgo relacionados con estasis auricular, disfunción endotelial e hipercoagulación sistémica y posiblemente local.⁸⁴

En pacientes adultos con factores de riesgo la FA se presenta en 3 a 7% de los casos, y el no emplear

terapia de anticoagulación incrementa la frecuencia de eventos tromboembólicos. Se requieren estudios epidemiológicos con alto rigor metodológico en pacientes pediátricos para evaluar si los niños con factores de riesgo presentan mayor incidencia de eventos trombóticos. De las arritmias auriculares, la FA es la que representa mayor factor de riesgo para desarrollo de evento tromboembólico.⁸⁵⁻⁸⁷

En la práctica clínica, los pacientes con una mayor duración de la FA y sin cardioversión se manejan con anticoagulación profiláctica.⁴⁸ Sin embargo, estos estudios han sido realizados en pacientes adultos y no hay evidencia sólida del beneficio de la profilaxis en pacientes pediátricos.

Recomendación: Para el manejo de paciente pediátrico con fibrilación auricular, se recomienda el uso de tromboprofilaxis (nivel de recomendación B). Además, se recomienda posponer la cardioversión en los pacientes hemodinámicamente estables y con FA de duración mayor a 48 horas o de duración desconocida (nivel de recomendación B) y se recomienda el uso de HBPM y HNF para la anticoagulación de estos pacientes (nivel de recomendación D).

b) La tromboprofilaxis ¿está indicada en pacientes pediátricos con fístula de Blalock Taussig?

Evidencia: La fístula de Blalock Taussig (fístula de arteria subclavia a la arteria pulmonar) representa un procedimiento de cirugía paliativa para aumentar el flujo a la arteria pulmonar en pacientes con cianosis severa y progresiva, generalmente secundaria a estenosis de la arteria pulmonar. A pesar de que el riesgo de trombosis es mucho menor con la técnica de Blalock Taussig modificada, la incidencia oscila entre 1 y 17%.

En pacientes pediátricos sometidos a corrección de fístula de Blalock Taussig modificada se sugiere la terapia con HNF en el transquirúrgico. El CGE sugiere que el empleo de ácido acetilsalicílico posterior al uso de heparina se ha recomendado en algunos esquemas, más no ha demostrado diferencia estadísticamente significativa en relación a la mortalidad (nivel de evidencia 2).^{40,65}

Recomendación: Para la profilaxis de trombosis en pacientes sometidos a cirugía para corrección de fístula de Blalock Taussig, se recomienda que en los primeros 30 días postquirúrgicos el uso de HNF o HBPM (nivel de recomendación C). Posterior a este periodo, se recomienda el uso de ácido acetil salicílico (ASA) a dosis antiagregante (nivel de recomendación D).

c) Tromboprofilaxis primaria ¿es recomendada en pacientes pediátricos sometidos a procedimiento de Norwood, estadio I (recién nacidos)?

Evidencia: El procedimiento de Norwood se aplica como el primer tiempo quirúrgico en niños con corazón izquierdo hipoplásico y que anteriormente representaba una situación fatal. La posibilidad de trombosis existe, sin embargo, no se cuenta con estudios específicos con relación a la profilaxis con terapia anticoagulante, el empleo de HNF inmediatamente después del procedimiento con o sin antiagregantes (nivel de evidencia 2).⁴⁰

Recomendación: Aunque no existe evidencia, se recomienda el uso de HBPM a dosis anticoagulante como profilaxis de trombosis.

d) ¿Está indicada la tromboprofilaxis primaria en pacientes pediátricos sometidos a procedimiento de Glenn (fístula bidireccional cavo-pulmonar)?

Evidencia: Es un procedimiento paliativo como parte del tratamiento de la atresia tricuspídea, antes de realizar la cirugía de Fontan. No son frecuentes las complicaciones trombóticas, por lo que el empleo rutinario de tromboprofilaxis no está establecido.

Si existen factores de riesgo (cardiopatía compleja, arritmia con repercusión hemodinámica con presión venosa central (PVC) elevada, cirugía con plastia de ramas pulmonares), algunos estudios sugieren el uso de la heparina en infusión continua (10 U/kg/h), continuando con antiagregantes plaquetarios: ASA (2 a 10 mg/kg/d), dipiridamol (2 a 5 mg/kg/d) y/o cumarínicos por vía oral, adaptando la dosis para la anticoagulación deseada (INR = 2.5.) (Grado de evidencia 2).^{40,65,88}

Recomendación: En pacientes con fístula bidireccional cavo-pulmonar, se sugiere el uso de HNF en el posoperatorio (Grado de recomendación C).^{40,65}

e) ¿Está recomendada la tromboprofilaxis primaria en pacientes pediátricos con cirugía de Fontan?

Evidencia: El procedimiento de Fontan o su versión modificada, es el tratamiento quirúrgico definitivo para la mayor parte de los casos de corazón univentricular, siendo el tromboembolismo la principal causa de morbimortalidad temprana y tardía, con incidencias de 3 a 16%,⁸⁹ aun cuando otros autores reportan incidencias mayores hasta de 20 a 30%.⁹⁰

No se han identificado factores predisponentes, sin embargo, entre las causas de complicaciones trombóticas se mencionan: flujos lentos a través del circuito cavo-pulmonar, estado de hipercoagulabilidad (deficiencia de proteínas C, S y antitrombina III), arritmias auriculares y suturas vasculares. No hay consenso con relación a un esquema óptimo y duración de la terapia antitrombótica para prevenir estos eventos (nivel de evidencia 2).⁹¹⁻⁹³

Recomendación: Se recomienda el uso de HNF o ASA (grado de recomendación C).

f) Tromboprofilaxis primaria en válvulas protésicas

Evidencia: No hay evidencia que describa el manejo profiláctico óptimo en el caso de válvulas biológicas, sin embargo, los eventos trombóticos son infrecuentes en este grupo de pacientes y varios centros usan de manera rutinaria la terapia antiplaquetaria con ácido acetilsalicílico.¹⁰⁷⁻¹²¹

Existen numerosos estudios que apoyan la tromboprofilaxis en pacientes adultos con válvulas mecánicas, sin embargo, la evidencia en niños es menos clara. La mayoría de los estudios son series de casos retrospectivos con objetivos diferentes, así como con regímenes que van desde la no anticoagulación hasta el uso de cumarínicos con resultados variables. Sin embargo, se reportan incidencias de 68% de eventos trombóticos cuando el manejo es con terapia antiplaquetaria con ASA y 28% con cumarínicos (nivel de evidencia 2).^{40,117-121}

Las recomendaciones en pacientes pediátricos se basan en la abundante evidencia existente en adultos acerca de la eficacia de la tromboprofilaxis (nivel de evidencia 2).

*Recomendación:*¹ Para pacientes con válvulas biológicas y mecánicas intracardiacas, se recomienda seguir las recomendaciones para adultos, ajustando los medicamentos a dosis pediátricas (nivel de recomendación C).

Se sugiere seguir las guías de pacientes adultos con respecto a la duración y tipo de tratamiento (nivel de recomendación C).

g) ¿Está recomendada la tromboprofilaxis primaria en síndrome de antifosfolípidos?

Evidencia: El síndrome antifosfolípido (SAF) es una causa frecuente de trombosis, profundas o superficiales, arteriales o venosas. En un estudio llevado a cabo por Cervera y col. en 1,000 pacientes diagnosticados con SAF, 53.1% tenían la forma

primaria de la enfermedad y el resto la tenía asociada a otra condición inmunitaria o reumatológica. Del total de pacientes, 51.7% tuvieron un evento trombótico como primera manifestación de la enfermedad: 31.7% TVP, 9.1% tromboflebitis superficial, 9% TEP y 1.9% gangrena digital. En el seguimiento de pacientes con SAF que habían tenido un evento trombótico, los pacientes que no tuvieron tromboprofilaxis presentaron una mayor frecuencia de trombosis recurrentes. Por lo tanto se ha recomendado la profilaxis una vez manifestado el primer evento trombótico.⁹⁴⁻⁹⁷ La profilaxis en el paciente sin evento tromboembólico previo ha sido motivo de controversia.⁹⁴⁻⁹⁷

La revisión de estudios de cohorte y de casos y controles, así como la experiencia del CGE reporta mayor seguridad con el empleo de HBPM.⁹⁴⁻⁹⁷

Recomendaciones: En los pacientes con SAF y antecedente de un evento de trombosis, se recomienda la profilaxis antitrombótica ya sea con HNF o HBPM (nivel de recomendación C).⁹⁴⁻⁹⁷ En pacientes con SAF sin antecedente de trombosis o con contraindicación para la administración de heparina, se recomiendan medidas de profilaxis no farmacológicas (nivel de recomendación C).⁹⁴⁻⁹⁷ Se recomienda el uso de HBPM sobre HNF para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con SAF (nivel de recomendación D).^{98,99}

PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN PACIENTE CON CÁNCER

En el paciente pediátrico con cáncer se han reconocido varios factores de riesgo como son: inmovilización prolongada, presencia de CVC, sepsis, uso de L asparaginasa, presencia de metástasis, procedimientos quirúrgicos, fase de inducción de la enfermedad, mutaciones predisponentes y uso de ventilación mecánica. La experiencia publicada hasta el momento no apoya el empleo rutinario de tromboprofilaxis en pacientes con cáncer debido a la gran discrepancia en los resultados obtenidos (nivel de evidencia 2-).^{101,102}

En relación a los pacientes con cáncer, tres han sido los estudios evaluando la profilaxis. El primero estudió a niños con defecto protrombótico hereditario y que recibieron L-asparaginasa como parte del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA). En este grupo se empleo HBPM. Un segundo estudio fue en niños con sarcomas y un tercero en pacientes con sarcoma osteogénico. En ninguno de los tres estudios los pacientes presentaron

tromboembolismo venoso, sin embargo, la limitante metodológica es que no se contó con grupo control.^{101,103-105}

Hay dos estudios relacionados exclusivamente en pacientes con cáncer. El estudio PARKAA usó concentrado de antitrombina en niños con LLA tratados con L-asparaginasa.¹⁰⁵ El estudio no fue suficiente para mostrar eficacia. El segundo estudio evaluó el uso de warfarina para la prevención de trombosis asociada a catéter en niños con cáncer. Dichos estudios presentaron problemas en su calidad metodológica por lo que sus resultados no fueron concluyentes (nivel de evidencia 2-).^{100,106}

Estudios recientes han analizado el uso de medidas mecánicas de tromboprofilaxis e indican que empleadas como monoterapia para la prevención de ETV, reducen su frecuencia hasta 66% pero sólo 33% en la frecuencia de TEP. Clagett realizó un metaanálisis en el que se reportó que con el uso de compresión neumática de las piernas se observó una disminución del tromboembolismo de 12.8% comparado con 21% del grupo control. Por lo tanto, en pacientes en quienes no es posible proporcionar tromboprofilaxis farmacológica, puede ser usada la profilaxis mecánica (nivel de evidencia 1+).^{109,111}

Recomendación: La tromboprofilaxis en niños con cáncer aún no puede estar recomendada y se requieren estudios multicéntricos con alto rigor metodológico (D).

Ya que el paciente pediátrico con cáncer presenta varias condiciones de comorbilidad en la unidad de cuidados intensivos, puede verse beneficiado con esta estrategia profiláctica, aunque la experiencia reportada sólo sea en pacientes adultos (nivel de recomendación B).^{109,111}

PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA PRIMARIA EN PRESENCIA DE QUEMADURAS

Evidencia: Existe poca o nula información derivada de estudios en pacientes pediátricos quemados, por lo que la mayoría de la práctica se extrapola de estudios realizados en adultos. Sin embargo, aun en este grupo de pacientes existe poca evidencia en el contexto de quemaduras. Los factores de riesgo descritos en pacientes adultos son:

- Superficie corporal quemada
- Días de permanencia del CVC o sitio de colocación del mismo
- Días de ventilación mecánica.
- Inmovilidad por tiempo excesivo.

- Número de procedimientos quirúrgicos.
- Presencia de infección relacionada a la quemadura.
- Quemadura en la extremidad con TVP.

Son escasos los reportes en la literatura en relación a la existencia de marcadores de tamizaje de eventos tromboticos en este grupo de pacientes. Estudios aislados han descrito que después de quemaduras extensas hay activación de mecanismos tromboticos y fibrinolíticos como disminución de factores de coagulación, dilución y consumo por daño vascular (nivel de evidencia: 2c).^{115,116} Otros reportes hablan que en quemaduras graves, durante las primeras tres horas de producida la lesión, se produce un estado trombogénico con disminución de antitrombina III, proteína C y proteína S, lo cual puede condicionar TVP y TEP (nivel de evidencia 2c).

García Avello midió parámetros que determinaban el estado de hipercoagulabilidad y fibrinólisis, encontrando que en las primeras horas se elevaba el factor VIIa, el complejo trombina-antitrombina, el factor activador de plasminógeno tisular y había presencia de dímero D. Al séptimo día, disminuían considerablemente los datos de hipercoagulabilidad y se encontraban bajos niveles de antitrombina III y proteína C. Los pacientes que fallecían mostraban niveles más altos de factor VIIa, complejo trombina-antitrombina y activador de plasminógeno tisular en comparación con los pacientes que sobrevivieron (nivel de evidencia 2c).

Existe poca o nula evidencia en pediatría para la evaluación del riesgo y la eficacia de la profilaxis de eventos tromboticos en pacientes pediátricos quemados, por lo tanto, la mayor parte de las recomendaciones tienen que extrapolarse de la evidencia científica en adultos. Estudios en este grupo de edad han demostrado una alta incidencia de TVP en los pacientes quemados y una adecuada eficacia de las medidas de profilaxis (nivel de evidencia 2b).

Recomendaciones: Para pacientes quemados que tienen factores de riesgo adicionales para ETV se recomienda la tromboprofilaxis. Se recomienda el uso de HBPM o HNF, iniciándose tan pronto como se considere seguro hacerlo (nivel de recomendación C).³

CONCLUSIONES

El tratamiento de los eventos tromboticos en los niños difiere significativamente de los esquemas que se aplican a los pacientes adultos. Se sugiere que

los eventos tromboticos sean tratados de manera multidisciplinaria entre el neonatólogo, el médico intensivista y el hematólogo pediatra con experiencia.

Rangos terapéuticos para profilaxis para TVP

La administración profiláctica de heparina disminuye las complicaciones relacionadas con el uso de CVC como la TVP y la colonización bacteriana, no obstante, hasta que no se disponga de más estudios que comparen las diferentes pautas de profilaxis (HBPM, HNF, depósito de heparina en el catéter) no sabremos cuál es la estrategia más apropiada.⁵⁷

La disfunción de un órgano o extremidad es la indicación para intervención terapéutica activa. El no contar con evidencia en relación al beneficio y seguridad de la terapia antitrombótica en neonatos, no justifica la terapia agresiva en trombosis asintomática. En ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, cegados; con alto riesgo metodológico que muestren la eficacia y seguridad de la intervención, la terapia de soporte exclusiva puede ser apropiada para estos casos asintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2008;29:2276–2315.
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: Implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:23–29.
3. 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 (8th edition). *Chest* 2008;133:381–453.
4. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003;124:357–363.
5. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271:223–225.
6. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440–1456.
7. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:22–30.
8. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203–205.
9. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88:407–414.
10. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004;93:1197–1199.
11. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 2005;95:1525–1526.

12. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-270.
13. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 1998;106:378-384.
14. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Grouped'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657-660.
15. Neuhaus A, Bentz RR, Weg JG. Pulmonary embolism in respiratory failure. *Chest* 1978;73:460-465.
16. Moser KM, LeMoine JR, Nachtwey FJ, Spragg RG. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: Frequency in a respiratory intensive care unit. *JAMA* 1981;246:1422-1424.
17. Cullen DJ, Nemeskal AR. The autopsy incidence of acute pulmonary embolism in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med* 1986;12:399-403.
18. Blosser SA, Zimmerman HE, Stauffer JL. Do autopsies of critically ill patients reveal important findings that were clinically undetected? *Crit Care Med* 1998;26:1332-1336.
19. Sigler L, Romero T, Meillón LA, Gutiérrez L, Aguirre GJ, Esparza C. Tromboembolia pulmonar en un periodo de 10 años. *Rev Med IMSS* 1996;34:7-11.
20. Sandoval ZJ, Martínez GML, Gómez A, Palomar A, Pulido T, Zevallos M. PAC Cardio-1. Tromboembolia pulmonar aguda. *Sociedad Mexicana de Cardiología* 1998:7-9.
21. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;11:793-800.
22. "Adapte. Guideline adaptation: Enhancing efficiency in guideline development and utilization." Disponible en: http://www.adapte.org/www/upload/manual_and_tools/4PAdapte_validated.pdf
23. Hirsh J, Guyatt G, Albers G, Harrington R, Schunemann H. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines: Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 8th ED. *Chest* 2008;133:71S-105S.
24. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guideline for the prevention of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to Australian hospitals. Melbourne: National Health and Medical Research Council; 2009.
25. Otero CR, Grau SE, Jiménez CD, Uresandi RF, López VJ, Calderón SE, et al. Prophylaxis of Venous Thromboembolism. *Arch Bronconeumol* 2008;44(3):160-169.
26. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
27. Carrillo ER, Sosa GJ, Ramírez ZL. Desarrollo e implementación de procesos para incrementar la seguridad de atención en la unidad de terapia intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur. *Rev Invest Med Sur Mex* 2010;17(4):172-185.
28. Weiner BJ, Alexander JA, Shortell SM, Baker LC, Becker M, Geppert JJ. Quality improvement implementation and hospital performance on quality indicators. *Health Serv Res* 2006;41:307-334.
29. Martín MC, Cabré LI, Ruiz J, Blanch LI, Blanco J, Castillo F, et al. Indicadores de calidad en el enfermo crítico. *Med Intensiva* 2008;32(1):23-32.
30. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-420.
31. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144:165-171
32. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51:70-78.
33. Cook DJ, Crowther MA. Thromboprophylaxis in the intensive care unit: Focus on medical-surgical patients. *Crit Care Med* 2010;38:76-82.
34. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-450.
35. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1109-1114.
36. James AH, Abel DE, Brancazio LR. Anticoagulants in Pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2005;61:59-69.
37. Gibson PS, Powrie R. Anticoagulants and pregnancy: When are they safe? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009;76:113-127.
38. Senzolo M, Sartori MT, Lisman T. Should we give thromboprophylaxis to patients with liver cirrhosis and coagulopathy? *HPB* 2009;11:459-464.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital, 2010.
40. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119(S):344S-370S.
41. Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, et al. Age related differences in heparin response. *Thromb Res* 2006;118:741-745.
42. Martínez C. Empleo de anticoagulantes. En: *Enfermedad tromboembólica venosa*. Martínez C. Editorial Alfil. México, DF. 2007:82-94.
43. Ignjatovic V, Summerhayes R, Than J. Therapeutic range for unfractionated heparin therapy: age related differences in response in children. *J Thromb Haemostatic* 2006;4:2280-2282.
44. Ignjatovic V, Summerhayes R, Gan A. Monitoring unfractionated heparin therapy: which anti-factor Xa assay is appropriate? *Thromb Res* 2007;120:347-351.
45. Majeurus P, Tollefsen D. Coagulación sanguínea y anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios. En: Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Brunton L, Lazo J, Parker K (editors). McGrawHill, 11° edición. USA, 2006.
46. Dix D, Andrew M, Marzinotto V. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000;136:439-445.
47. Massicotte MP, Adams M, Leaker M. A normogram establish therapeutic levels of low molecular weight heparin, clivarine in children requiring treatment for venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost* 1997;78(suppl):282-286.
48. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V. Developmental haemostatic; impact of the clinical haemostatic laboratories *Thromb Res* 2006;95:362-372.
49. Andrew M, Vegh P, Johnston M. Maturation hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80:1998-2005.
50. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:95-104.

51. Andreus M, Schmidt B, Mitchell L. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemostatic* 1990;63:27-30.
52. Andreus M, Mitchell L, Vegh P. Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin. *Thromb Haemostatic* 1994;72:836-842.
53. Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Anti-thrombotic therapy in children. *Chest* 1995;108(suppl):506S-522S.
54. Hirsch J, Warkentin TE, Raschke R. Heparin and low molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1998;114(suppl):489S-510S.
55. Massicotte MP, Julian JA, Gent M. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *Thromb Res* 2003;109:85-92.
56. Hirsch J. Heparin, Drug Therapy. *N Engl J Med* 1991;324:1565-1574.
57. Fernández-Pavón A, Álvarez Rojas E. Terapia antitrombótica. En: *Cuidados Intensivos Pediátricos*. Ruza F (editor). Ediciones Norma Capitol. 3º Edición pp1482-1484
58. Andrew Marzinotto V, Massicotte P. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatric Res* 1994;35:78-83.
59. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR. The weight based heparin doses nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-881.
60. Taketomo C, Hodding J, Kraus D. *Manual de prescripción pediátrica*. Lexicom, 15º edición. USA 2008:617-619.
61. Parker R, Hazelzet J. Coagulation issues in the PICU. En: *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*. Nichols D (editor). Lippincott Williams & Wilkins. USA 2008, chapter 103. (versión electrónica).
62. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151:333-337.
63. Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B. A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving therapeutic doses of unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Haematologica* 2007;92:244- 247.
64. Murphy MS, John PR, Mayer AD. Heparin Therapy and bone fractures. *Lancet* 1992;340:1098.
65. Monagle P, Chalmers E, Chan A, deVeber G, Kirkham F, Massicotte P, Michelson A. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice: Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133;887S-968S.
66. Severin T, Sutor AH. Heparin induced thrombocytopenia in pediatrics. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:293-299.
67. Potter C, Gill JC, Scott JP. Heparin induced thrombocytopenia in a child. *J Pediatr* 1992;121:135-138.
68. Schummet M, Risch L, Huber AR. Heparin induced thrombocytopenia-associated thrombosis in pediatric intensive care patients. *Pediatrics* 2002;109:E10.
69. Boshkov L, Ibsen L, Kirby A. Heparin induced thrombocytopenia in neonates and very young children undergoing congenital cardiac surgery. *J Thromb Haemost* 2003;1(suppl 1);1494.
70. Etches W, Stang L, Conradi A. Incidence of heparin induced thrombocytopenia in a pediatric intensive care population. *Blood* 2003;102(suppl):536a.
71. Risch L, Fischer JE, Herklotz R. Heparin induced thrombocytopenia in paediatrics: clinical characteristics therapy and outcomes. *Intensive Care Med* 2004;30:1615-1624.
72. Massicotte MP, Julian A, Gent M. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to Heparin and Coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: The REVIVE trial. *Thromb Res* 2003;109:85-92.
73. Blanchette V, Chan A, Dror Y. Thrombosis and embolism. En: *Avery's Neonatology*. Mac Donald, M, Seshia M. Mullett M (editors) Lippincott Williams & Wilkins, 6º edición 2005 pp1217-1234.
74. Andrew M, David M, Adams M. Venous thromboembolic complications in children: First analyses of the Canadian registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-7.
75. Trottier SJ, Veremakis C, O'Brien J. Femoral deep vein thrombosis associate with central venous catheterization: results from a prospective randomized trial. *Crit Care Med* 1995;23:52-59.
76. Canizo F, Cassalet G. Monitoreo hemodinámico en pediatría. En: *Cuidado intensivo Pediátrico y neonatal*. Forero J, Alarcón J y Cassalet G. Distribuna 2º edición, Colombia, 2007 pp 38-39.
77. Andrew M, Marzinotto V, Penchardz P. A cross sectional study of catheter related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *J Pediatr* 1995;126:358-363.
78. Moukarzel A, Haddad I, Ament ME. 230 patients years of experience with home long-term parenteral nutrition in childhood: natural history and life of central venous catheter. *J Pediatr Surg* 1994;29:1323-7.
79. Krafte-Jacobs B, Sibit CJ, Mejía R. Catheter related thrombosis in critically ill children: comparison of catheter with or without heparin bonding. *J Pediatr* 1995;126:50-4.
80. Kamala F, Boo NY, Cheah FC. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta Paediatr* 2002;91:1350-6.
81. Groh-wargo S, Thompson M, Cox J. *Nutritional Care for high risk newborn*. Revised, 3º edition, Chicago IL Precept press, inc 2002.
82. Nieman Carney L, Nepa A, Shubin Cohen S. Parenteral and Enteral Nutrition Support: Determining the best way to feed. In: *ASPEN Pediatric Nutrition Support Core Curriculum*. Corkins M (editor). ASPEN. USA, 2010:433-447.
83. Silverds KM, Darlow BA, Winterbourn CC. Pharmacologic levels of heparin do not destabilize neonatal parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:311-314.
84. Fuster V, Rydén LE, Cannon DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC: Guía de Práctica Clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(12):1329.e1-64.
85. Tachil J, Gatt A, Martlew V. Management of surgical patients receiving anticoagulation and antiplatelet agents. *Br J Surgery* 2008;95:1937-1448.
86. Kannankeril P, Fish F. Disorders of cardiac rhythm and conduction. En: Moss and Adams. *Heart disease in infants children and adolescents including the fetus and young adults*. Allen H, Driscoll D, Shaddy R (editors). Lippincott Williams & Wilkins. USA 2008. Chapter 14.
87. Singer DE, Albers GW, Dalen JE. Anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence base clinical practice guidelines (8º edición). *Chest* 2008;133(6 suppl):546S-592S.
88. Ruza F, Pérez J. Cuidados posoperatorios inmediatos. En: *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. Ruza F (editor). Ediciones Norma Capitol. 3º edición Madrid, España 2003;1:435-446.

89. Monagle P, Cochrane A, McCrindle B. Thromboembolic complications after Fontan procedures: the role of prophylactic anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:493-498.
90. Marino B, Spray T, Greelei W. Separating the circulation: cavo-pulmonary connections (bidirectional Glenn, hemifontan) and the modify Fontan operation. En: *Critical Care disease in infants and children*. Nichols D (editor). Elsevier Mosby. USA 2006 chapter 41.
91. Kaulis R, Ziemer G, Rauch R. prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operations(total cavo-pulmonary anastomosis). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:569-575.
92. Seipelt RG, Franke A, Vazquez Jimenez JF. Thromboembolic complication after Fontan procedures: Comparison of different therapeutic approaches. *Ann Thorac Surg* 2002;74:556-562.
93. Hutter D, Redington A. The principles of management, and outcomes for patients with functionally univentricular hearts. In: *Paediatric Cardiology*. Anderson R, Baker E, Penny D, Redington A, Rigby M, Wernovsky G. 3era Edición. Editorial Churchill Livingstone Elsevier. 2010:687-696.
94. Ricard Cervera, Jean-Charles Piette, Josep Font. El síndrome antifosfolípido: Las manifestaciones clínicas e inmunológicas y los patrones de expresión de la enfermedad en una cohorte de 1,000 pacientes. *Arthritis and rheumatism* 1990;33(8):1065-67.
95. Berkun Y, Padeh S, Barash J, et al. Síndrome antifosfolípido y trombosis recurrente en los niños. *Arthritis Care Research* 2006;55(6):833-93.
96. de Groot PG, Ronald HWM. Derksen Antiphospholipid antibodies: update on detection, pathophysiology, and treatment. *Curr Op Hematology* 2004;11:165-169.
97. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and management of venous thromboembolism: A national clinical guideline. *Part of NHS Quality Improvement Scotland* 2010:1-87.
98. Anton Heinz Sutor, Anthony K.C. Chan, and Patricia Massicotte. Low-Molecular-Weight Heparin in Pediatric Patients. *Sem Thrombosis Hemostasis* 2004;30Supplement1:31-9.
99. Bernd Jilma, Sridhar Kamath, Gregory Y H Lip. ABC of antithrombotic therapy Antithrombotic therapy in special circumstances. II-In children, thrombophilia, and miscellaneous conditions. *BMJ* 2003;326:93-6.
100. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition –2005 update. *British Society for Haematology* 2005;132:277-285.
101. Bajzar L, K. Chan Anthony, Massicotte MP, Michell LG, Thrombosis in children with malignancy. *Curr Opin Pediatr* 2006;1:1-9.
102. Lipay NV, Dmitriev VV, Borisenok MB. Thrombotic complications during cancer treatment in children. *Experimental oncology* 2007;29:231-235.
103. Elhasid R, Lanir N, Sharon R, et al, Propylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:367-370.
104. Petersen L. Anticoagulation therapy for prevention and treatment of venous thromboembolic events in cancer patients: A review of current guidelines. *Cancer Treatment Reviews* 2009;35:754-764.
105. Mitchell MG, Andrew M, Hanna K. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with Lasparginase (PARKA study). *Cancer* 2003;97:508-516.
106. Ruud D, Holmstrom H, De Lange C. Low dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies: a randomized controlled study. *Acta Paediatr* 2006;95:1053-1059.
107. Nowak-Gottl U, Munchow N, Klippel U. The course of fibrinolytic proteins in children with malignant bone tumours. *Eur J Pediatr* 1999;158(suppl 3):S151-S153.
108. Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges and management strategies. *Sem Thrombosis and Hemostasis* 2003;29:247-258.
109. Wu C, Lee AY. Malignancy and venous thrombosis in the critical care patient. *Crit Care Med* 2010;38:2s,s64-s70.
110. Mandal M, Falanga A, Piccioli A, Prandoni P. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2006;59:194-204.
111. Lyman G, Khorana A, Falanga A, et al. American Society of clinical oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clinical Oncology* 2007;25:5590-5505.
112. Wahl WL, Brandt MM, Ahrns KS, Zajkowski PJ, et al. Venous thrombosis incidence in burns patients preliminary results of a prospective study. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:97-102.
113. Ferguson RE, Critchfield A, Le Claire A, et al. Current practice thromboprophylaxis in the burn population. *Burns* 2005;31:964-966.
114. Lawrence C, Atac B. Hematologic changes u masive burn injury. *Crit Care Med* 1992;2:1284-8.
115. Garcia-Avello, Lorente JA, Perez CJ. Degree of hypercoagulability and hiperfibrinolisis is related to organ failure and prognosis after burn trauma. *Tromb Res* 1998;89:259-64.
116. Yankah AC, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, et al. Performance of aortic and pulmonary homografts in the right ventricular outflow tract in children. *J Heart Valve Dis* 1995;4:392-395.
117. Caldaroni CA, Raghuvveer G, Hills CB, et al. Long-term survival after mitral valve replacement in children aged 5 years: a multi-institutional study. *Circulation* 2001;104:1143-1147.
118. Kadoba K, Jonas RA, Mayer JE, et al. Mitral valve replacement in the first year of life. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:762-768.
119. Milano A, Vouhe PR, Baillet-Vernant F, et al. Late results after left-sided cardiac valve replacement in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:218-225.
120. Spevak PJ, Freed MD, Castaneda AR, et al. Valve replacement in children less than 5 years of age. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:901-908.
121. Weinstein GS, Mavroudis C, Ebert PA. Preliminary experience with aspirin for anticoagulation in children with prosthetic cardiac valves. *Ann Thorac Surg* 1982;33:549-553.
122. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96:939-943.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo-Esper.

Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra Núm. 150. Colonia Toriello Guerra. México DF.

Tel: 5424 7200 (ext. 4139)

E-mail: revistacma95@yahoo.com.mx