

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 16 - 2022

Revisión

Trombopprofilaxis en el paciente médico

Dra. M^a del Carmen Fernández Capitán

sanofi



Dra. Mª del Carmen Fernández Capitán

Licenciada y doctora en Medicina, especialista en medicina interna. Ejerce su actividad asistencial en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario La Paz de Madrid, donde coordina la unidad de enfermedad tromboembólica venosa acreditada por la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Es miembro activo del Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE), del Grupo de Tromboembolismo de la SEMI y de la Asociación para el Estudio de la Medicina Vascular en España (ASEMEVE). Ha desarrollado su actividad investigadora fundamentalmente en el campo de la enfermedad tromboembólica venosa y la anticoagulación. Ha participado como investigadora principal en varios ensayos clínicos relacionados con el tema. Ha publicado más de 100 artículos indexados en *Pubmed*, capítulos de libros, comunicaciones y ponencias en congresos nacionales e internacionales.

Es profesora asociada de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Madrid y ha sido profesora de varios másteres relacionados con el tromboembolismo venoso y la anticoagulación. Ha dirigido diversas tesis doctorales, trabajos de fin de grado y de fin de máster relacionados con estos temas, y ha formado parte del tribunal de tesis doctorales y otros trabajos científicos y de investigación.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

ISBN 978-84-19264-13-8

DL B 10508-2017

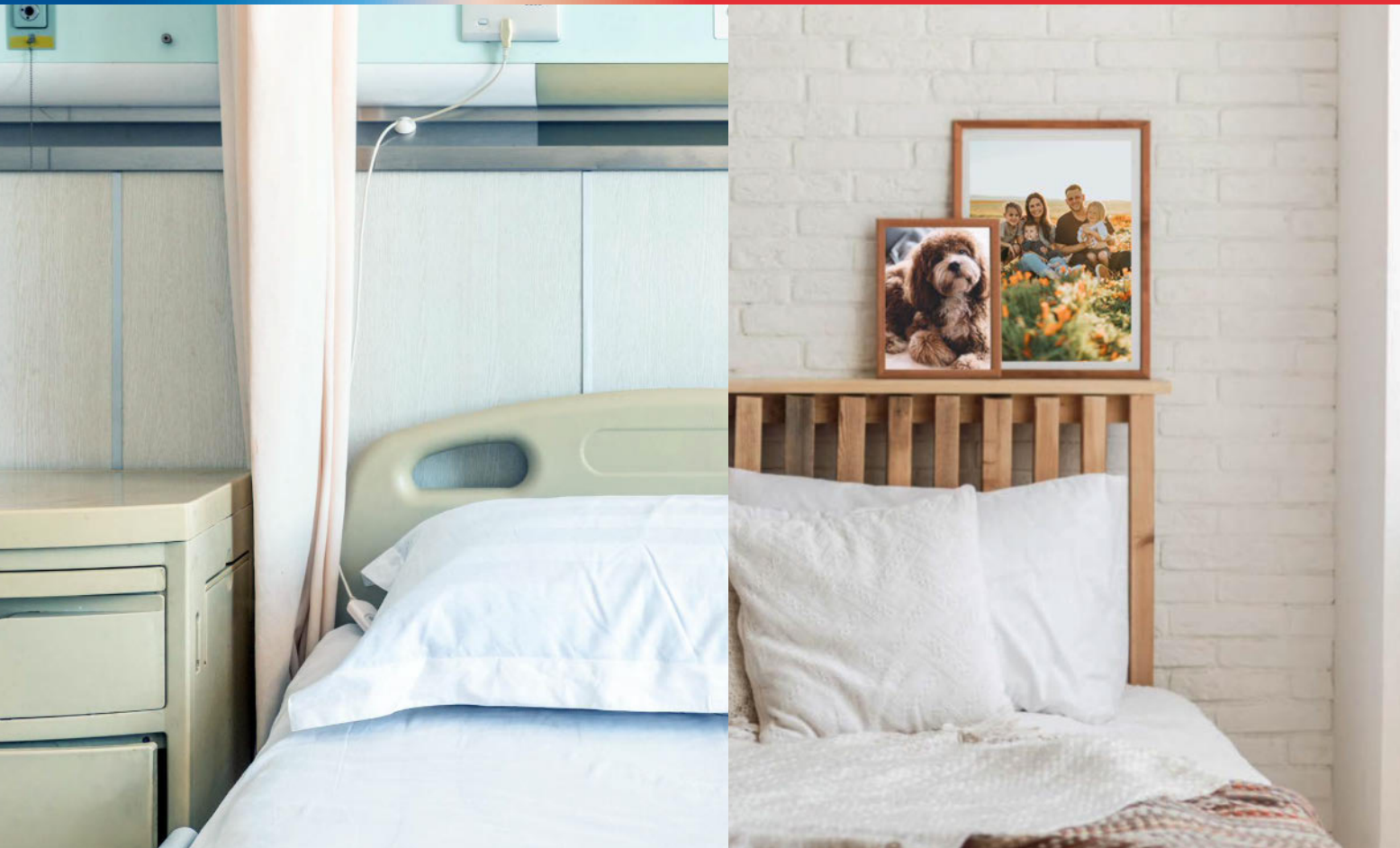
Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Thrombosis Medicine no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

¿Encuentras las diferencias?

Pista:

El riesgo de ETV no es una de ellas.



La inmovilización es un factor de riesgo de ETV, independientemente del lugar donde se haga. Al alta, muchos pacientes continuarán el reposo en casa.

Utilizando Clexane® reduces un 63% el riesgo de ETV a los 14 días y un 59% a los 11 días.¹

Los pacientes recién inmovilizados tienen el doble de riesgo de morir de embolia pulmonar, tanto si están en el hospital o en casa, e independientemente de la duración del reposo.²

Clexane® es la HBPM original con más ensayos clínicos y publicaciones científicas sobre ETV, también en poblaciones especiales* y COVID.³

*Pacientes con cáncer, insuficiencia renal, ictus, obesidad, de edad avanzada, embarazadas, y en cuidados intensivos. (Referencia poblaciones especiales: Búsqueda en PubMed.gov [Base de datos en línea] acotada a: "nombre HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND "nombre de población especial" Poblaciones especiales: Cancer: cáncer; Pregnancy: embarazo; Elderly: anciano; Children: niños; Renal failure: insuficiencia renal; Obesity: obesidad; Stroke: ictus; Intensive care: cuidados intensivo o UCI. Nombre HBPM: Enoxaparin NOT biosimilar; Tinzaparin; Bemiparin.: US National Library of Medicine, National Institutes of Health, [2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> [Consulta: 25 de febrero de 2021].

1. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. Am J Cardiol. 2000 Dec 28;86(12B):48M-52M. 2. Nauffal D, et al. Influence of recent immobilization and recent surgery on mortality in patients with pulmonary embolism. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2012 10: 1752-1760. 3. Búsqueda en el registro Clinicaltrials.gov incluyendo los términos siguientes: heparin, LMWH, enoxaparin, enoxaparin biosimilar, tinzaparin, dalteparin, bemiparin, fondaparinux, rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Búsqueda hecha el 23 de diciembre de 2020. No se han incluido los estudios cancelados o retirados.)

Valoración del riesgo tromboembólico y profilaxis en paciente hospitalizado no quirúrgico

La escala de Padua permite evaluar el riesgo de tromboembolismo venoso en paciente hospitalizado no quirúrgico.¹

Factores de riesgo para ETV en pacientes médicos hospitalizados ²	
Factor de riesgo	Puntos
Cáncer activo	3
ETV previa (excluyendo trombosis superficial venosa)	3
Disminución de la movilidad	3
Condición trombofílica conocida	3
Trauma o cirugía reciente ≤ 1 mes	2
Mayor 70 años	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
Infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico	1
Infección aguda o enfermedad reumática	1
Obesidad (IMC≥30)	1
Tratamiento hormonal actual	1

Riesgo tromboembólico alto: ≥ 4 puntos

Dosificación de Clexane®		
Riesgo alto	4.000 UI (40 mg) SC una vez al día	Durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (movilidad).

En pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda la dosis de 2.000 UI (20 mg) SC una vez al día.



La enoxaparina es el fármaco anticoagulante con mayor número de estudios en paciente COVID³, tanto en profilaxis como tratamiento de la ETV.

Fármaco	HBPM			ACODs		
	Enoxaparina	Bemiparina	Tinzaparina o Dalteparina	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Estudios COVID-19	24	2	3	7	3	2

HBPM: Heparinas de bajo peso molecular; ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa.

1. Lopez Alfaro R, et al. Escalas de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y su aplicabilidad en pacientes ambulatorios con sospecha de trombosis venosa profunda. Actual Med. 2019;104:25; 2. Barbar S, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients; 3. Búsqueda en el registro Clinicaltrials.gov incluyendo los términos siguientes: heparin, LMWH, enoxaparin, enoxaparin biosimilar, tinzaparin, dalteparin, bemiparin, fondaparinux, rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Búsqueda hecha el 23 de diciembre de 2020. No se han incluido los estudios cancelados o retirados.

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 16 - 2022

Monografías coordinadas por:

Dr. Antoni Riera-Mestre

*Unidad Funcional de ETV. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge -IDIBELL.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.*

Dr. A. Javier Trujillo Santos

*Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario
Santa Lucía (Cartagena, Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM).*

Revisión

Tromboprofilaxis en el paciente médico

Dra. M^a del Carmen Fernández Capitán

Índice

Introducción.....	6
Objetivos de la tromboprofilaxis	6
Estudios de tromboprofilaxis en pacientes con patología médica.....	6
Metaanálisis.....	8
¿A quién? Valoración del riesgo trombótico y hemorrágico.....	8
¿Cómo? Métodos y recomendaciones de tromboprofilaxis.....	12
Duración de la tromboprofilaxis en los pacientes médicos.....	15
Tromboprofilaxis en pacientes médicos en situaciones especiales.....	16
Reflexión final.....	23
Puntos clave	24
Bibliografía.....	25

Tromboprofilaxis en el paciente médico

Dra. M^a del Carmen Fernández Capitán

*Servicio de Medicina Interna y Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.*

Correspondencia:

Dra. M^a del Carmen Fernández Capitán
E-mail: mfcapitan@salud.madrid.org

Resumen

En este capítulo, abordaremos la tromboprofilaxis en los pacientes médicos. Aproximadamente, tres de cada cuatro episodios de tromboembolismo venoso durante la hospitalización se producen en pacientes médicos. El tromboembolismo pulmonar es la principal causa prevenible de muerte en los pacientes médicos hospitalizados y la tromboprofilaxis farmacológica ha demostrado ser eficaz y segura en ellos. Sin embargo, a pesar de estos resultados y de las directrices de las sociedades científicas, existe una marcada infratilización de tromboprofilaxis en estos pacientes.

El presente trabajo pretende revisar los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en los pacientes médicos, su valoración y la ponderación junto con el riesgo hemorrágico, con el fin de establecer en qué pacientes debemos realizar tromboprofilaxis y revisar la evidencia científica, para saber cómo y cuándo instaurarla, incluso en situaciones especiales. Nuestro objetivo es intentar responder a las preguntas que surgen en la práctica clínica diaria y promover y mejorar la tromboprofilaxis en nuestros pacientes.

Introducción

La ETV tiene una alta incidencia (10-30%) y mortalidad en los pacientes médicos¹. Aproximadamente, el 25% de los eventos de ETV se relacionan con la hospitalización² y el 50-75% de ellos se producen en pacientes hospitalizados por causas médicas³.

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la forma más grave de la ETV, siendo la muerte súbita su manifestación inicial hasta en un 34% de los casos⁴. La mortalidad general por TEP se estima entre un 13-17% de los casos, falleciendo el 11% en las primeras horas^{4,5}. La mortalidad por TEP alcanza el 5-10% de todas las muertes hospitalarias³ y, de ellas, el 70-80% suceden en pacientes no quirúrgicos⁶. Más del 90% de los TEP tienen su origen en una trombosis venosa profunda (TVP) de los miembros inferiores, sin embargo, solo un tercio de ellas son sintomáticas; el riesgo de TVP en los pacientes médicos ingresados es de 10-20%⁷.

El TEP es la principal causa prevenible de muerte en los pacientes hospitalizados⁸. Importantes estudios⁹⁻¹³ han demostrado una disminución de la incidencia de ETV con trombopprofilaxis farmacológica en los pacientes médicos, con una reducción del riesgo relativo de 45-63% y de mortalidad por TEP de hasta el 64%¹⁴.

Sin embargo, a pesar de estos resultados y de las directrices de las sociedades científicas, existe una marcada infrautilización de trombopprofilaxis en los pacientes médicos, 28-39% frente al 67-59% de los quirúrgicos^{4,15,16} y, por otra parte, con frecuencia, la profilaxis en estos pacientes es inadecuada, bien por indicación o por la dosis de anticoagulante utilizada¹⁷⁻¹⁹. Se han invocado diferentes causas para esta infrautilización, como la heterogeneidad de los pacientes médicos, la variabilidad de criterio entre diferentes profesionales, la falta de percepción de la gravedad de la ETV y el miedo a la hemorragia^{6,11}.

En esta revisión, intentaremos dar respuesta a las preguntas más frecuentes sobre la trombopprofilaxis en pacientes médicos; ¿para qué?, ¿por qué?, ¿a quién?, ¿cómo?, ¿cuándo?, ¿hasta cuándo?, ¿y si...?, ¿qué más podemos hacer?, con el objetivo de promover y mejorar la trombopprofilaxis en nuestros pacientes.

Objetivos de la trombopprofilaxis

Los objetivos fundamentales de la trombopprofilaxis son prevenir la formación de trombos, disminuir la

morbilidad y la mortalidad relacionada con la ETV (TVP y embolia pulmonar [EP]) y reducir los costes sanitarios²⁰.

Estudios de trombopprofilaxis en pacientes con patología médica

Se han desarrollado varios estudios para valorar la eficacia de la trombopprofilaxis farmacológica en los pacientes médicos (Tabla 1).

MEDENOX (*Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin*)⁹ fue un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que se realizó para determinar la frecuencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes médicos y evaluar la eficacia de dos regímenes de dosificación de enoxaparina para la prevención de la ETV en estos pacientes.

Incluyó a 1.102 pacientes mayores de 40 años, hospitalizados en 68 centros en nueve países, que fueron asignados aleatoriamente para recibir 40 mg de enoxaparina, 20 mg de enoxaparina o placebo, administrados por vía subcutánea una vez al día durante 6-14 días.

El resultado primario fue el TEV (TVP o EP) objetivamente diagnosticado entre los días 1 y 14. La dosis de 40 mg redujo significativamente el riesgo de TEV en pacientes con insuficiencia cardíaca y en aquellos que tenían otras enfermedades, como insuficiencia respiratoria, enfermedades infecciosas o enfermedades reumáticas. La incidencia de TEV fue del 5,5% en el grupo que recibió 40 mg de enoxaparina, en comparación con el 14,9% en el grupo que recibió placebo (riesgo relativo [RR]: 0,37; intervalo de confianza [IC] del 97,6%, 0,22-0,63; $p < 0,001$) y el beneficio se mantuvo en los tres meses de seguimiento.

Por el contrario, no hubo diferencia significativa en la incidencia de TEV en el grupo que recibió 20 mg de enoxaparina (15%). Tampoco se observaron diferencias significativas en los efectos adversos (hemorragia, trombocitopenia, alteraciones analíticas) entre los diferentes grupos. Durante el seguimiento, el riesgo de muerte fue menor en el grupo de 40 mg que en el de placebo (11,4% frente a 13,9%), pero esta diferencia no fue significativa (RR: 0,83; IC del 95%, 0,56-1,21; $p = 0,31$).

El estudio concluyó que el tratamiento con 40 mg de enoxaparina por vía subcutánea al día reduce de forma segura y eficaz el riesgo de TEV en pacientes con enfermedades médicas agudas.

Tabla 1. Estudios de tromboprofilaxis en pacientes médicos agudos.

Estudio (pacientes)	MEDENOX (n = 738)	PREVENT (n = 3.681)	ARTEMIS (n = 849)
Fármaco	Enoxaparina 20 o 40 mg/s.c./día	Dalteparina 5.000 UI/s.c./día	Fondaparinux 2,5 mg/s.c./día
Objetivo de eficacia	TVP (flebo/eco) o TEP sintomático*	TVP (eco) o TEP sintomático*	TVP (flebo) o TEP sintomático*
Grupo de placebo	14,9%	5,0%	10,5%
Grupo de profilaxis	5,5%	2,6%	5,6%
Reducción de RR	63%, p <0,0002	48%, p = 0,002	47%, p = 0,039
NNT	10	45	20
Objetivos de seguridad	Fármaco frente a placebo	Fármaco frente a placebo	Fármaco frente a placebo
Hemorragia grave	0,3 y 1,7% frente a 1,1% (ns)	0,49% frente a 0,16% (ns)	0,2% frente a 0,2% (ns)
Mortalidad	14,7 y 11,4% frente a 13,9% (ns)	6,12% frente a 6,1% (ns)	3,3% frente a 6% (ns)

*Los posibles casos de embolia pulmonar se confirmaron mediante prueba objetiva (gammagrafía pulmonar, angiografía pulmonar o tomografía computarizada helicoidal) o en la autopsia.

eco: ecografía; flebo: flebografía; RR: riesgo relativo; NNT: número necesario de pacientes para tratar; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; ns: no significativo.

El estudio **PREVENT** (*Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients*)¹⁰, ensayo internacional multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se desarrolló para evaluar la eficacia y seguridad de la dalteparina en la prevención del TEV en pacientes médicos. Un total de 3.706 pacientes fueron asignados al azar para recibir 5.000 UI de dalteparina subcutánea al día o placebo durante 14 días y se realizó un seguimiento durante 90 días. El criterio de valoración principal fue el TEV (TVP y/o EP sintomática y/o TVP proximal asintomática detectada por ecografía de compresión el día 21) y la muerte súbita hasta el día 21. La incidencia de TEV se redujo a la mitad en el grupo de dalteparina (2,77% frente a 4,96%), con una reducción del riesgo relativo del 45% (RR: 0,55; IC del 95%, 0,38-0,80; p = 0,0015), y el beneficio observado se mantuvo a los 90 días. La incidencia global de hemorragia mayor fue baja, pero resultó mayor en el grupo de dalteparina en comparación con el grupo de placebo (0,49% frente a 0,16%).

El estudio **ARTEMIS** (*Arixtra for Thromboembolism Prevention in a Medical Indications*)¹¹ se realizó un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, para valorar la eficacia y la seguridad de fondaparinux

en la prevención de la ETV en pacientes médicos agudos de 60 o más años de edad, con previsión de encamamiento de al menos cuatro días, que presentaban insuficiencia cardíaca grave, enfermedad respiratoria aguda, neumopatía crónica, infecciones o procesos inflamatorios.

Los pacientes recibieron 2,5 mg de fondaparinux o placebo subcutáneo, en una dosis única diaria, durante una mediana de 7 días (6-14). Se realizó venografía convencional a todos los pacientes. Para evaluar la eficacia, se analizó un efecto combinado de TVP y EP sintomático. Se detectó TEV en el 5,6% de los pacientes tratados con fondaparinux y en el 10,5% de los que recibieron placebo (RR: 0,53; IC del 95%, 0,31-0,92). No hubo un aumento en la incidencia de hemorragias graves (0,2% en cada grupo). Al final del seguimiento, habían fallecido 14 pacientes del grupo de fondaparinux (3,3%) y 25 del grupo de placebo (6,0%). Este estudio confirmó la eficacia de la tromboprofilaxis en pacientes médicos graves, y estableció la equivalencia del fondaparinux con respecto a las otras opciones terapéuticas existentes.

Previamente, otro estudio comparó la eficacia y seguridad de la nadroparina con placebo en pacien-

tes médicos con alto riesgo de TVP¹². Un total de 223 pacientes ventilados mecánicamente por enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada fueron aleatorizados para recibir tratamiento con nadroparina subcutánea ajustada al peso corporal, 3.800 AXa UI o 5.700 AXa UI, o placebo. La duración media del tratamiento fue de 11 días. La incidencia de TVP en los pacientes que recibieron nadroparina fue significativamente menor que en los pacientes que recibieron placebo (15,5% frente al 28,2%; $p = 0,045$). Aunque la incidencia de eventos adversos fue alta en ambos grupos, no hubo diferencias significativas para el total de eventos adversos (46,3% frente a 39,8%; $p = 0,33$) ni de eventos graves (25,0% frente a 19,5%; $p = 0,32$). El evento adverso más común fue la hemorragia. Hubo el mismo número de muertes en ambos grupos de tratamiento. La nadroparina subcutánea resultó en una disminución del 45% en la incidencia de TVP en comparación con el placebo.

Todos estos estudios pusieron de manifiesto que la instauración de profilaxis consigue reducir a casi la mitad la incidencia de TVP o TEP en pacientes médicos.

Metaanálisis

En 2007, se publicó un metaanálisis para evaluar los efectos de la profilaxis anticoagulante en la reducción de resultados clínicamente importantes (EP sintomática, EP fatal, TVP sintomática, mortalidad por todas las causas y hemorragia mayor) en pacientes médicos hospitalizados¹⁴. Se incluyeron nueve estudios con 19.958 pacientes. Durante la profilaxis anticoagulante, los pacientes tuvieron reducciones significativas en cualquier EP (RR: 0,43; IC: 0,26-0,71) y EP mortal (RR: 0,38; IC: 0,21-0,69); una reducción no significativa de la TVP sintomática (RR: 0,47; IC: 0,22-1,00) y un aumento no significativo de la hemorragia mayor (RR: 1,32; IC: 0,73-2,37). La profilaxis con anticoagulantes no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas (RR: 0,97; IC: 0,79-1,19) (Tabla 2).

En el mismo año, otro metaanálisis mostró que la profilaxis farmacológica (heparina de bajo peso molecular [HBPM], fondaparinux, heparina no fraccionada [HNF]) es eficaz para reducir la tasa de TVP en pacientes médicos hospitalizados²¹, pero este beneficio no se extendió a una mayor protección contra la EP o la mortalidad.

Tabla 2. Metaanálisis de estudios de tromboprofilaxis en pacientes médicos agudos.

Metaanálisis	TPX frente a placebo Dentali et al. (2007)
Estudios (pacientes)	9 (n: 19.958)
	Reducción de RR
TEP sintomático	58%
TVP sintomática	53%
Mortalidad por TEP	64%
Mortalidad por cualquier causa	No significativo
Hemorragia mayor	No significativo

RR: riesgo relativo; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; TPX: tromboprofilaxis.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis para evaluar la eficacia y seguridad de la profilaxis con HBPM en los pacientes de edad avanzada, un grupo de población cada vez más frecuente y en el que el riesgo de embolias y hemorragia es elevado²². Se incluyeron 27 ensayos clínicos aleatorios con 30.441 pacientes mayores de 60 años, que incluían cinco HBPM.

La HBPM fue más eficaz que el placebo para prevenir el TEV o la muerte relacionada con el TEV (RR: 0,36; IC del 95%, 0,25-0,53), pero menos eficaz que los anticoagulantes orales directos (RR: 1,59; IC del 95%, 1,33-1,91) y fue más segura que el acenocumarol con respecto al riesgo de hemorragia clínicamente relevante (RR: 0,67; IC del 95%: 0,49-0,90).

Todos estos estudios de profilaxis llegan a una conclusión fundamental e idéntica: la instauración de profilaxis consigue reducir a casi la mitad la incidencia de TVP o TEP en pacientes médicos.

¿A quién? Valoración del riesgo trombótico y hemorrágico

Factores de riesgo trombótico

Se han identificado numerosos factores de riesgo trombótico, cuyo peso es diferente y acumulativo, por lo que la valoración debe ser individualizada en cada paciente.

Los factores de riesgo trombótico del paciente médico dependen de sus características personales,

“ Entre el 50 y el 75% de las ETV durante la hospitalización se producen en pacientes médicos.

”

los antecedentes y la situación, y del proceso médico que presenta. La mayoría presentan más de un factor de riesgo y hasta el 50% de ellos presenta dos o más. La inmovilización es el factor de riesgo más frecuente y prevenible en estos pacientes²³ (Tablas 3 y 4).

Mediante la estratificación y la ponderación de esos factores, se han elaborado diversas escalas para calcular el riesgo trombótico individual de los pacientes médicos.

El cálculo del riesgo trombótico ha de acompañarse siempre de una valoración paralela del riesgo hemorrágico del paciente, para evaluar la posible contrain-

dicación de la trombotoprofilaxis y el riesgo-beneficio de su instauración.

Escalas de estratificación del riesgo trombótico y del riesgo hemorrágico

Las escalas más utilizadas son la de Padua, PRETEMED e IMPROVE para ETV, para calcular el riesgo trombótico, y la escala IMPROVE-*Bleeding* para valorar el riesgo hemorrágico.

Aunque estas escalas derivan de estudios epidemiológicos y el peso asignado a cada factor depende de la *odds ratio* (OR) o razón de posibilidades concreta, han obtenido una extensa validación externa y constituyen una herramienta adecuada para la valoración del paciente médico.

Escalas de estratificación del riesgo trombótico

Escala de Padua

La escala de Padua²⁴ fue diseñada en el 2010, es un modelo de predicción de riesgos que permite identificar

Tabla 3. Factores de riesgo trombótico del paciente hospitalizado.

Dependientes del paciente	Comorbilidad y situación	Enfermedad aguda
Edad (>70 años).	Lesiones neurológicas.	Enfermedad crítica.
Obesidad (IMC \geq 30).	Cáncer.	Infección grave.
Tabaquismo.	EPOC.	Insuficiencia respiratoria.
Antecedentes:	Insuficiencia cardíaca.	Insuficiencia cardíaca.
– ETV previa.	Enfermedad inflamatoria intestinal.	Infarto agudo de miocardio.
– ETV familiar.	Insuficiencia renal crónica.	ACV (parálisis de MMII).
Genéticos (trombofilia):	Diabetes <i>mellitus</i> .	S. nefrótico.
– Mutación G20210A de la protrombina.	Hepatopatía crónica.	Insuficiencia renal aguda.
– Factor V Leiden.	Varices, s. posttrombótico.	Enfermedad reumática aguda.
– Déficit de AT, PC, PS.	Cirugía reciente (último mes).	Hemorragia.
– SAFL primario.	Situación:	Deshidratación.
– Disfibrinogenemia.	– Embarazo/postparto.	Cirugía:
– Hiperhomocisteinemia.	– Inmovilización (>4 d).	– C. general mayor.
– Deficit plasminógeno.	Medicación:	– C. traumatológica.
– Aumento del FVIII, FIX.	– Anticonceptivos, THS.	– Trauma mayor.
	– Quimioterapia.	– Marcapasos.
	– Antipsicóticos.	– Catéter venoso central.

ACV: accidente cerebral vascular; C.: cirugía; d: días; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; F: factor; IMC: índice de masa corporal; MMII: miembros inferiores; s.: síndrome; SAFL: síndrome antifosfolipídico; THS: tratamiento hormonal sustitutivo; AT: antitrombina; PC: proteína C; PS: proteína S.

Tabla 4. Factores de riesgo para ETV en el paciente médico hospitalizado.

- ETV previa.
- Inmovilización o reposo en cama.
- Edad mayor de 75 años.
- Trombofilia conocida.
- Cáncer.
- Patología infecciosa aguda.
- Neumonía. Insuficiencia respiratoria aguda.
- Traumatismo en los tres meses previos.
- Insuficiencia cardíaca.
- Edema en miembros inferiores, varices.
- ACV con hemiplejía.
- Catéter venoso central.
- Trombocitosis >350.000/mm³.
- Infarto agudo de miocardio.
- Cirugía mayor en el último mes.
- Enfermedad crítica.
- Otros: obesidad, historia familiar de ETV, tratamiento hormonal, síndrome nefrótico.

ACV: accidente cerebral vascular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa
Modificada de Barbar *et al.*²³.

la susceptibilidad de los pacientes a sufrir ETV. Está constituida por 11 factores de riesgo, a los cuales se les da una puntuación de 1 a 3; según la puntuación, los autores asignaban un riesgo elevado a aquellos con una puntuación ≥ 4 puntos y un riesgo bajo a los que tenían una puntuación < 4 (Tabla 5).

En el estudio realizado por Barbar, el 60,3% de los pacientes fueron de alto riesgo, y el 39,7%, de bajo riesgo, de ellos recibieron profilaxis el 39,6 y el 7,3%, respectivamente. Se produjo un evento TEV en el 7,4% de los de alto riesgo y tan solo en el 0,3% de los de bajo riesgo, mientras que los efectos adversos se produjeron tan solo en el 1,6% de los pacientes de alto riesgo y en solo un paciente de bajo riesgo.

Es la escala recomendada por el *American College of Chest Physicians* (ACCP).

Escala de PRETEMED

La escala de PRETEMED²⁵ fue elaborada en 2003 por la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI) y la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC), y está actualizada en 2007 para la valora-

Tabla 5. Escala de Padua.

Riesgo tromboembólico en pacientes médicos hospitalizados	
Factor de riesgo	Puntuación
Cáncer activo*	3
ETV previa (excepto TV superficial)	3
Movilidad reducida ≥ 3 días	3
Trombofilia conocida	3
Cirugía o traumatismo hace < 1 mes	2
Edad ≥ 70 años	1
Insuficiencia cardíaca y/o respiratoria	1
Infarto de miocardio o ictus isquémico	1
Infección aguda y/o enfermedad reumatológica	1
Obesidad (IMC: 30)	1
Tratamiento hormonal	1

Se considera alto riesgo tromboembólico si la puntuación es ≥ 4

*Enfermedad local o metastásica y/o quimioterapia o radioterapia en los seis meses anteriores.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal; TV: trombosis venosa.

ción de la profilaxis antitrombótica en pacientes con patología médica aguda o crónica, a nivel hospitalario y ambulatorio.

Esta escala establece recomendaciones basadas en la combinación de factores de riesgo mediante una ponderación de riesgo trombótico. Aporta un valor de 1 a 3 y establece diferencias entre procesos precipitantes, fármacos, procesos asociados y relacionados con el desarrollo de ETV. Cuando el resultado se encuentra entre 1 y 3, se recomiendan medidas generales o profilaxis mecánica; cuando es 4, se aconseja la utilización de profilaxis farmacológica con HBPM (Tabla 6).

Escala IMPROVE para ETV

La escala IMPROVE para ETV^{26,27} derivó del gran Registro Internacional de Prevención Médica sobre Tromboembolia Venosa (IMPROVE, *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*) de 15.156 pacientes médicos hospitalizados con enfermedades agudas, y consta de siete factores de riesgo independientes que recibieron una puntuación de 1 a 3 puntos cada uno, dependiendo de su fuerza de asociación con el riesgo de TEV. Estos factores de riesgo se agregaron para dar una puntuación final compuesta de

Tabla 6. Guía PRETEMED.

	Pesos ajustados		
	1	2	3
Procesos precipitantes	<ul style="list-style-type: none"> - Embarazo / puerperio^a - Viajes en avión >6 horas 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad inflamatoria intestinal activa - Infección aguda grave - Insuficiencia cardíaca clase III - Neoplasia 	<ul style="list-style-type: none"> - AVCA con parálisis de miembros inferiores - EPOC con descompensación grave - Infarto agudo de miocardio - Insuficiencia cardíaca clase IV - Mieloma con quimioterapia^d - Traumatismos de MMI sin cirugía
Procesos asociados	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - Hiperhomocisteinemia - Infección por HIV - Parálisis de MMII - TVS previa 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome nefrótico - Trombofilia^b - TVP previa^c - Vasculitis (Beçhet/Wegener) 	
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> - Anticonceptivos hormonales - Antidepresivos - Antipsicóticos - Inhibidores de la aromataasa - Tomoxifeno - Raloxifeno - Terapia hormonal sustitutiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia 	
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Catéter venoso central - Edad >60 años - Obesidad (IMC >28) - Tabaquismo >35 cigarrillos/día 	<ul style="list-style-type: none"> - Encamamiento >4 días 	

AVCA: Accidente vascular cerebral agudo; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: Índice de masa corporal; MMII: Miembros inferiores; TVP: Trombosis venosa profunda previa; TVS: Trombosis venosa superficial; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

^a: Peso 3 si: embarazo y trombofilia; Peso 4 si: embarazo y TVP previa.

^b: Peso 2 si: factor V de Leyden en >60 años, déficit de proteína S o C, déficit combinado, déficit de antitrombina, anticuerpos antifosfolípidos. Peso 1 si: factor VIII >150% o Factor V de Leyden en <60 años.

^c: Peso 3 si: TVP previa espontánea.

Peso 5 si: TVP previa y trombofilia.

^d: Peso 4 si: mieloma en tratamiento con quimioterapia y talidomida. Medrano Ortega *et al.*²⁵.

Cálculo del riesgo ajustado (RA)

RA: Suma de pesos de los distintos procesos precipitantes (rojo) + suma de pesos de otras circunstancias de riesgo (verde).

Esta fórmula sólo puede aplicarse si su paciente presenta al menos un proceso precipitante o un proceso asociado con peso ajustado ≥ 2 .

Recomendaciones de profilaxis de ETV

Riesgo ajustado	Recomendación
1-2	Considerar el uso de medidas físicas
4	Se sugiere profilaxis con HBPM
>4	Se recomienda profilaxis con HBPM

riesgo de TEV que describiera el riesgo individual del paciente. A continuación, se aplicaron umbrales para definir los grupos de riesgo de TEV (Tabla 7).

Durante la hospitalización, se asoció una puntuación ≥ 2 con una mayor mortalidad general y relacionada con la ETV.

En 2017, se publicó un estudio cuyo objetivo fue analizar la concordancia entre las escalas de Padua, PRETEMED, IMPROVE y los criterios de inclusión del estudio MEDENOX²⁸. Fue un estudio observacional de cohortes con 602 pacientes médicos hospitalizados. Se consideraron pacientes de alto riesgo de presentar ETV

Tabla 7. Escala IMPROVE. Riesgo trombótico en pacientes hospitalizados.

Factor de riesgo	Puntuación
ETV previa	3
Trombofilia conocida	2
Parálisis de miembros inferiores	2
Cáncer activo	2
Inmovilizado ≥ 7 días	
Inmediatamente antes y durante el ingreso hospitalario	1
Estancia en UCI/unidad coronaria	1
Edad >60 años	1

Puntuación0-1: riesgo bajo (ETV sintomática $<1\%$).

2-3: riesgo moderado (ETV sintomática 1,0-1,5%).

 ≥ 4 : riesgo alto (ETV sintomática $>4\%$).

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 8. Escala IMPROVE-Bleeding. Riesgo hemorrágico en pacientes hospitalizados.

Factor de riesgo	Puntuación
Úlcera gastroduodenal activa	4,5
Hemorragia en los tres meses previos	4
Recuento plaquetario ≤ 50.000 mm ³	4
Edad ≥ 85 años	3,5
Fallo hepático (INR $>1,5$)	2,5
Fallo renal severo (CICr <30 mL/min)	2,5
Ingreso en UCI	2,5
Catéter venoso central	2
Enfermedad reumática	2
Cáncer activo	2
Edad 40-84 años	1,5
Varón	1
Fallo renal moderado (CICr 30-50 mL/min)	1

Se considera alto riesgo si la puntuación es ≥ 7

CICr: aclaramiento de creatinina; INR: ratio internacional normalizada; UCI: unidad de cuidados intensivos.

el 78, el 56, el 69 y el 59% de los pacientes, según las escalas de Padua, PRETEMED, IMPROVE y MEDENOX, respectivamente.

Durante el seguimiento de 90 días, se observaron nueve casos de TEV (1,5%). El mayor grado de concordancia se determinó entre las escalas de Padua

e IMPROVE, con un índice kappa de 0,44. No existió buena concordancia entre ninguna de las escalas de predicción de riesgo de TEV en pacientes médicos. La escala de Padua fue la que mejor predijo los episodios de ETV a los 90 días entre los pacientes clasificados de alto riesgo.

Escala de estratificación del riesgo hemorrágico

Antes de instaurar la tromboprolifaxis y al mismo tiempo que valoramos el riesgo trombótico, debemos valorar el riesgo hemorrágico del paciente²⁹.

Escala IMPROVE-Bleeding

En la escala IMPROVE-Bleeding³⁰⁻³², se utilizaron los datos del registro IMPROVE para evaluar la incidencia de hemorragia intrahospitalaria e identificar los factores de riesgo al ingreso asociados con el riesgo de sangrado en pacientes médicos con enfermedades agudas.

La incidencia acumulada de hemorragia intrahospitalaria, mayor y no mayor, clínicamente relevante, durante los 14 días posteriores al ingreso, fue del 3,2%. La úlcera gastroduodenal activa (OR: 4,15; IC del 95%, 2,21-7,77), la hemorragia previa (OR: 3,64; IC del 95%, 2,21-5,99) y el recuento plaquetario bajo (OR: 3,37; IC del 95%, 1,84-6,18) fueron los factores de riesgo independientes más fuertes al ingreso por hemorragia; se identificaron además otros diez factores de riesgo hemorrágico. Usando estos 13 factores de riesgo, se desarrolló una puntuación para estimar el riesgo de hemorragia. Una puntuación ≥ 7 se consideró de alto riesgo hemorrágico ($\geq 4\%$) (Tabla 8).

¿Cómo? Métodos y recomendaciones de tromboprolifaxis**Recomendaciones generales de tromboprolifaxis**

Para que la tromboprolifaxis sea eficaz y segura, debe instaurarse de manera precoz (en las primeras 48 horas), utilizando métodos y fármacos recomendados, en dosis correctas y con una duración adecuada. Para ello es importante:

- Evaluar el inicio de tromboprolifaxis en todos los pacientes que ingresan de urgencia, en el momento



Existe una marcada infrautilización de tromboprofilaxis en los pacientes médicos, y frecuentemente es inadecuada.



de ser admitidos, y periódicamente hasta el alta hospitalaria.

- Valorar la existencia de contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica.
- Recordar que la deambulación temprana está recomendada en todos los pacientes.
- Elegir la tromboprofilaxis según recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC).
- En general, se recomienda:
- Si el riesgo de trombosis es alto y el de hemorragia bajo, instaurar tromboprofilaxis farmacológica.
- Si el riesgo de trombosis es alto y el de hemorragia también, instaurar profilaxis antitrombótica mecánica hasta que el riesgo de sangrado desaparezca y sea posible la profilaxis farmacológica (reevaluación periódica).

Métodos de tromboprofilaxis

La tromboprofilaxis puede realizarse mediante medios físicos o farmacológicos o con la combinación de ambos.

Deambulación precoz

La mejor medida para realizar profilaxis en los pacientes médicos, cuyo factor de riesgo más importante es la inmovilización, es la deambulación temprana en cuanto sea posible.

Tromboprofilaxis farmacológica

Heparina de bajo peso molecular

Es el fármaco de elección para la tromboprofilaxis. Las diferentes moléculas de HBPM se obtienen por métodos distintos y no son semejantes en sus propiedades farmacocinéticas y anticoagulantes, por lo que no son intercambiables entre ellas. Se administra por vía subcutánea y la dosis depende del principio activo y del riesgo de trombosis (Tabla 9).

Aunque se eliminan por vía renal, las dosis profilácticas no necesitan monitorización, ya que el posible aumento en la actividad del antifactor X activado (anti-Xa) no se traduce en un incremento del riesgo hemorrágico. En los pacientes obesos, no existe consenso sobre el ajuste de dosis, es preferible emplear dosis ajustadas al peso que las dosis fijas recomendadas, y

Tabla 9. Dosis de HBPM y fondaparinux en la profilaxis de la ETV.

Riesgo Trombótico	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Tinzaparina	Fondaparinux
Riesgo moderado	2.500 UI/24 h	2.500 UI/24 h	2.000 UI/24 h (20 mg)	2.850 UI/24 h (0,3 mL)	3.500 UI/24 h	2,5 mg/24 h
Riesgo alto	3.500 UI/24 h	5.000 UI/24 h	4.000 UI/24 h (40 mg)	<70 kg: 0,4 mL/24 h >70 kg: 0,6 mL/24 h	4.500 UI/24 h <60 y >90 kg: 50 UI/kg	2,5 mg/24 h
Insuficiencia renal (ClCr)	≤30 mL/min: 2.500 UI/24 h	≤30 mL/min Ajustar para anti-Xa 1 UI/mL (0,5-1,5 UI/mL)	≤30 mL/min 2.000 UI/24 h (20 mg)	≤30 mL/min reducir 25-30%	≤30 mL/min No recomendado*	<50 mL/min 1,5 mg/24 h <20 mL/min: contraindicado

*La evidencia disponible demuestra que no se produce acumulación hasta niveles de aclaramiento de creatinina >20 mL/min. En estos pacientes, hay que monitorizar estrechamente la actividad del anti-Xa si el beneficio compensa el riesgo.

Anti-Xa: antifactor X activado; ClCr: aclaramiento de creatinina; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

en caso de índice de masa corporal ≥ 40 , la HBPM más validada es la enoxaparina 40 mg/12 h (subcutánea)³³. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y el riesgo de osteopenia es menor que con la HNF.

Heparina no fraccionada

La HNF (5.000 UI subcutánea/8-12 h) ha demostrado una eficacia similar a la HBPM, tanto en profilaxis de TEV como en la mortalidad global; sin embargo, la mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas hace que su uso esté limitado a casos muy seleccionados³⁴.

Fondaparinux

Es un análogo sintético del pentasacárido de unión a la antitrombina que se encuentra en la heparina y en la HBPM. Se administra por vía subcutánea y se puede utilizar en caso de alergia a HBPM o antecedente de trombocitopenia inducida por heparina.

Anticoagulantes orales de acción directa

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) están autorizados en la profilaxis de la ETV en la cirugía de artroplastia de rodilla y cadera, pero solo algunos de ellos (rivaroxabán y apixabán), de manera excepcional, se podrían utilizar en los pacientes médicos (pacientes ambulatorios seleccionados con cáncer).

En pacientes con enfermedades agudas, el rivaroxabán no fue inferior a la enoxaparina para la trombopprofilaxis de duración estándar³⁵. El betrixabán, junto con el rivaroxabán, es el único ACOD aprobado en Estados Unidos para su uso en pacientes adultos hospitalizados por procesos médicos, pero todavía no se ha comercializado en España.

Trombopprofilaxis mecánica

Aunque el beneficio de la profilaxis mecánica no está demostrado en el paciente con patología médica, las GPC sugieren su uso en los pacientes con contraindicación para la profilaxis farmacológica. Los métodos más habituales son:

- Medias de compresión gradual y bombas plantares: no han demostrado un claro beneficio en poblaciones de alto riesgo, como los pacientes con ictus³⁶.
- Compresión neumática intermitente: aunque las evidencias son limitadas, existen estudios que han demostrado reducir la incidencia de ETV, por lo que se considera el método de elección³⁷.

Estudios comparativos de la utilización de las medias de compresión gradual, asociadas a profilaxis farmacológica frente a profilaxis farmacológica sola en pacientes quirúrgicos, han demostrado una reducción del 60% del riesgo de TVP y del 72% del riesgo de TVP proximal, pero no hubo diferencias en el efecto preventivo para el TEP³⁸. No hay estudios en pacientes médicos.

Antes de indicar cualquier medida de profilaxis farmacológica o mecánica, se deben descartar las condiciones que contraindiquen su utilización²⁹ (Tablas 10 y 11).

Tabla 10. Contraindicaciones para el uso de profilaxis farmacológica.

- Alto riesgo de sangrado o hemorragia activa.
- Úlcera péptica activa.
- Plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$.
- Sangrado en órgano/zona crítica reciente (tres meses).
- Tensión arterial $> 230/120$ mmHg.
- Procedimiento con alto riesgo de sangrado programado el día evaluado.
- Punción lumbar, anestesia epidural o espinal en las 5 h previas o 12 h siguientes.
- Alergia al fármaco anticoagulante.

Tabla 11. Contraindicaciones para el uso de profilaxis mecánica.

- Enfermedad arterial periférica.
- Antecedentes de revascularización con técnica de *bypass*.
- Plaquetas $< 20.000/\text{mm}^3$.
- Neuropatía periférica o alteración sensorial en miembros inferiores.
- Alteraciones locales de los miembros inferiores (dermatitis, gangrena, úlceras, heridas abiertas de la piel, injerto de piel reciente...).
- Alergia conocida al material del dispositivo.
- Edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca.
- Edema de miembros inferiores.



La tromboprofilaxis consigue reducir a la mitad la incidencia de ETV en pacientes médicos.



Recomendaciones de las guías de práctica clínica

Diversas organizaciones y grupos de expertos han promovido guías, protocolos y diferentes estrategias con recomendaciones para mejorar la tromboprofilaxis. Es importante recordar que estas recomendaciones integran los datos de la evidencia clínica disponible, pero es fundamental valorar siempre la situación individual de cada paciente y solo son aplicables en ausencia de contraindicaciones.

Existen numerosas GPC cuyas recomendaciones son similares.

Las principales recomendaciones de la ACCP²⁹ para la profilaxis de ETV en pacientes médicos son:

- En pacientes ingresados en el hospital con una enfermedad médica aguda, se recomienda tromboprofilaxis con HBPM, HNF o fondaparinux (grado 1A).
- No se recomienda el uso de aspirina sola como tromboprofilaxis para ningún grupo de pacientes (grado 1A).
- Se recomienda que, al ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI), todos los pacientes sean evaluados por su riesgo de TEV y que la mayoría reciba tromboprofilaxis (grado 1A).
- Se recomienda que los métodos mecánicos de tromboprofilaxis se utilicen principalmente para pacientes con alto riesgo de hemorragia (grado 1A) o posiblemente como complemento de la tromboprofilaxis anticoagulante (grados 1A, 2A).

Las recomendaciones de la *American Society of Hematology* (ASH)³⁹ son parecidas, pero hace algunas precisiones:

- Pacientes médicos agudos: utilizar profilaxis preferiblemente con HBPM o fondaparinux sobre HNF.

- Paciente crítico: utilizar profilaxis preferiblemente con HBPM sobre HNF.
- ACOD: utilizar HBPM sobre ACOD. Mejor HBPM sola durante el ingreso que ACOD durante el ingreso y tromboprofilaxis extendida (TE) al alta (salvo que el paciente reciba ACOD por otro motivo).
- Insisten en que es mejor la tromboprofilaxis farmacológica que la mecánica, y mejor sola que combinada.
- Duración: recomienda la profilaxis solo durante la hospitalización sobre la hospitalización y la TE.

Duración de la tromboprofilaxis en los pacientes médicos

Se sabe que el riesgo de trombosis en los pacientes médicos hospitalizados es mayor durante los primeros veinte días después del ingreso, que permanece notablemente aumentado durante al menos el primer mes (45 días) y se extiende hasta los tres meses después del alta hospitalaria⁴⁰, sin embargo, se desconoce la duración óptima de la tromboprofilaxis en los pacientes médicos.

Se han realizado varios estudios para valorar la eficacia y seguridad de la TE después del alta hospitalaria.

En el estudio EXCLAIM⁴¹, que comparó la TE con enoxaparina frente a la profilaxis estándar (28 ± 4 días frente a 10 ± 4 días), los beneficios de la TE con enoxaparina parecían estar restringidos a los pacientes con inmovilidad, los pacientes mayores de 75 años o las mujeres.

Los ensayos ADOPT (apixabán frente a enoxaparina)⁴² y MAGELLAN (ribaroxabán frente a enoxaparina)⁴³ no lograron establecer la eficacia de la TE para la prevención de la TVP sintomática y la EP en pacientes médicos con enfermedades agudas y, además, mostraron que un régimen prolongado con anticoagulantes produjo más hemorragias graves (RR: 2,53; IC del 95%, 0,98-6,50; y RR: 2,87; IC del 95%, 1,60-5,16, respectivamente).

Por último, el ensayo APEX⁴⁴ concluyó que, entre los pacientes hospitalizados por enfermedades médicas agudas, no hubo beneficio para un régimen de tratamiento de duración prolongada con betrixabán (35 a 42 días) frente a la duración estándar de enoxaparina (10 ± 4 días), aunque no se observó un aumento de hemorragias.

Los resultados de dos metaanálisis de tromboprofilaxis en los pacientes médicos en conjunto, sin considerar grupos de riesgo, han mostrado que la TE se asocia con una reducción significativa de TVP (0,3% frente a 0,6%; OR: 0,50), disminución no significativa de TEP (0,3% frente a 0,4%; OR: 0,63) y de la mortalidad por TEP (0,2% frente a 0,3%; OR: 0,68), pero a expensas de un incremento significativo del sangrado mayor (0,8% frente a 0,4%; OR: 2,09); por lo tanto, actualmente no se considera el uso generalizado de profilaxis tras el alta hospitalaria en pacientes médicos^{45,46}.

Un subestudio de MAGELLAN⁴⁷ identificó cinco criterios de exclusión (cáncer activo, tratamiento antiplaquetario dual al inicio del estudio, bronquiectasia/cavitación pulmonar, úlcera gastroduodenal y sangrado en los tres meses anteriores a la aleatorización) que definieron una subpoblación de pacientes médicos con enfermedades agudas, con un perfil de beneficio-riesgo positivo para la tromboprofilaxis hospitalaria y prolongada con rivaroxabán.

También se utilizó una versión modificada de la puntuación de riesgo IMPROVE para ETV que incorporó un dímero D elevado como parte de los criterios de inclusión para el ensayo MARINER de TE con rivaroxabán⁴⁸.

En 2020, se realizó un estudio para identificar a los pacientes médicos con enfermedades agudas con mayor riesgo de TEV y bajo riesgo de hemorragia para optimizar el beneficio y el riesgo de la TE. La puntuación IMPROVE para ETV modificada con un dímero D elevado (IMPROVEDD) identificó una subpoblación de pacientes con riesgo de TEV casi tres veces mayor, en la que existe un beneficio significativo para la TE con rivaroxabán⁴⁸.

En la actualidad, se recomienda mantener la profilaxis durante la hospitalización alrededor de unos diez días (de 7 a 14). La heterogeneidad de los pacientes médicos y su variabilidad en el tiempo hacen necesaria la realización de otros estudios para valorar el beneficio de la TE⁴⁹; mientras tanto, la única opción es la individualización de esta indicación^{29,50}.

Tromboprofilaxis en pacientes médicos en situaciones especiales

Enfermedad cerebrovascular aguda (ictus)

En los pacientes con ictus isquémico, la incidencia de ETV sin tromboprofilaxis alcanza el 50% dentro de

las dos semanas después del diagnóstico y, fundamentalmente, entre el segundo y el séptimo día. La TVP afecta casi siempre a las extremidades paréticas, y en la quinta parte de los casos, es bilateral. El TEP es el causante del 13-25% de la mortalidad tras el ictus^{51,52}.

Dentro de los pacientes con ictus, el riesgo de ETV es mayor en los que tienen:

- Edad mayor de 70 años.
- Inmovilización.
- Deterioro del estado funcional (índice de Barthel <2 dentro de los dos días tras el ictus).
- Infarto extenso en la neuroimagen.
- Incontinencia de esfínteres.
- Fibrilación auricular.
- Cáncer.

En estos pacientes, se puede realizar tromboprofilaxis con HNF en dosis bajas (5.000 UI por vía subcutánea cada 8 o 12 horas), o preferiblemente con HBPM, por su mayor eficacia³⁴.

En pacientes con ictus hemorrágico, la profilaxis es más complicada. Se han publicado series de casos, pero no ensayos clínicos bien controlados, sobre el aumento de hemorragia con el uso de heparina, por lo que se recomendaba el uso de tromboprofilaxis mecánica, como en los pacientes neuroquirúrgicos.

Sin embargo, estas medidas son controvertidas y hay estudios sobre métodos de compresión que han mostrado un aumento de complicaciones locales con escasa disminución de TVP y otros, en los que el aumento de hemorragia por la profilaxis con HBPM es menor que el beneficio de evitar la TVP^{36,37}. Actualmente, se recomienda profilaxis con HBPM a partir de las 48 horas del ingreso y evitar medias de compresión, excepto cuando no sea posible utilizar HBPM.

Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos

Prácticamente todos los pacientes ingresados en la UCI tienen riesgo elevado de desarrollar ETV. La incidencia de TVP es variable; en general, se estima entre 28-32%, mientras que en los pacientes con traumatismo o ictus isquémico, puede alcanzar hasta un 60 o 70%. La situación clínica y la alteración del estado mental de estos pacientes dificultan la identificación de los síntomas, por lo que hasta un 95% de los TEV son silentes⁵³.



El cálculo del riesgo trombotico debe acompañarse siempre de una valoración paralela del riesgo hemorrágico del paciente.



Los eventos tromboticos son frecuentes en los pacientes críticos, tanto antes como después de su ingreso en la UCI. El análisis combinado de dos estudios prospectivos de cohortes, que incluyó 2.208 pacientes, mostró que la diálisis, la insuficiencia respiratoria y el antecedente de TEV se asociaron con un desarrollo de EP o TVP de miembros inferiores, mientras que el catéter venoso central y la infección se asociaron con trombosis de otra localización. La aparición de EP o TVP de miembros inferiores, pero no la trombosis de otras localizaciones, se asoció con una mayor mortalidad a los 90 días (cociente de riesgo o *hazard ratio*: 2,7; IC del 95%, 1,6-4,6; y 0,92; IC del 95%, 0,41-2,1, respectivamente)⁵⁴.

Los factores más importantes asociados al desarrollo de TEV fueron del propio paciente y hubo otros

específicos en relación con el ingreso en la UCI⁵⁵ (Tabla 12). Algunos de ellos podrían ser indicadores de la mayor gravedad del paciente, que aumentaría el riesgo de trombosis y, probablemente, existe un efecto sinérgico de su combinación⁵⁵.

Aparte del riesgo trombotico, los pacientes ingresados en la UCI tienen un elevado riesgo hemorrágico, por lo que se debe realizar una valoración diaria y utilizar profilaxis en caso de riesgo moderado o alto. Si existe riesgo de hemorragia, ha de usarse la profilaxis mecánica hasta que este desaparezca y se pueda sustituir o añadir profilaxis farmacológica.

Pacientes con cáncer

La ETV es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer. La localización, el tipo y la extensión del tumor, juegan un papel importante en la relación ETV-cáncer. El cáncer constituye una de las situaciones de más alto riesgo de TEV en los pacientes, disminuye su supervivencia y aumenta el riesgo de recurrencias de trombosis hasta el 20%, a pesar de realizar un tratamiento correcto. Por estas razones, debe prescribirse profilaxis con HBPM a todos los enfermos con cáncer que son hospitalizados por una enfermedad médica o van a ser sometidos a una intervención, siempre que no haya contraindicación para la anticoagulación y el riesgo de sangrado sea bajo.

Tabla 12. Factores de riesgo de ETV en el paciente ingresado en UCI.

Factor pronóstico	Estudios	OR (IC del 95%)	p
Relacionados con el paciente			
Edad (incremento/diez años)	9	1,15 (1,02-1,29)	0,08
Obesidad	6	1,25 (1,18-1,32)	<0,00001
Cáncer activo	10	1,70 (1,18-2,44)	0,005
Antecedente de ETV	16	4,77 (3,42-6,65)	<0,00001
Cirugía reciente	7	1,77 (1,26-2,47)	0,0008
Relacionados con la UCI			
Sepsis	7	1,41 (1,12-1,78)	0,004
No tromboprofilaxis	7	1,80 (1,14-2,84)	0,01
Catéter venoso central	12	2,93 (1,98-4,34)	<0,00001
Fármacos vasoactivos	8	1,86 (1,23-2,81)	0,003
Ventilación mecánica invasiva	7	1,74 (1,36-2,24)	<0,0001

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio* o razón de posibilidades; UCI: unidad de cuidados intensivos.

En situaciones de terminalidad y en los últimos días, la anticoagulación es controvertida, por lo que no se recomienda su uso rutinario. La presencia de un catéter venoso central es un factor de riesgo independiente para TVP, sin embargo, el riesgo es muy bajo, por lo que no se recomienda la profilaxis sistemática.

Con respecto a la profilaxis de ETV en pacientes ambulatorios con cáncer, los estudios realizados han demostrado el beneficio de la HBPM o heparina de ultrabajo peso molecular⁵⁶ en pacientes tratados con quimioterapia, con una reducción significativa de la incidencia de TEV sintomático del 46% (RR: 0,54; IC del 95%, 0,38-0,75) y el 64% (RR: 0,36; IC del 95%, 0,22-0,60), respectivamente. Sin embargo, el aumento de riesgo de sangrado mayor con HBPM (RR: 1,44; IC del 95%, 0,98-2,11), aunque no es significativo, sugiere precaución y hace que no se pueda recomendar la profilaxis de rutina en estos pacientes⁵⁷.

En los últimos años, dos estudios han evaluado el uso de los inhibidores orales directos del factor Xa^{58,59} frente a placebo en pacientes con cáncer de riesgo intermedio a alto de TEV (el estudio Khorana ≥ 2) (Tabla 13), evidenciando que pueden disminuir la incidencia de TEV (45%) y de TEV incidental (50%), pero probablemente aumente el riesgo de hemorragia grave en comparación con placebo y sin diferencias claras en la

Tabla 13. Escala de riesgo tromboembólico en pacientes oncológicos ambulatorios (escala de Khorana modificada) recomendada por la ASCO.

Características	Puntuación
Cáncer primario de riesgo muy elevado: páncreas, cerebro	2
Cáncer primario de riesgo elevado: de pulmón, linfoma, ginecológico, de vesícula, testicular y renal	1
Recuento de plaquetas prequimioterapia $\geq 350.000/\mu\text{L}$	1
Hemoglobina $> 10 \text{ g/dL}$ o tratamiento con factor de crecimiento celular	1
Leucocitos prequimioterapia $> 11.000/\mu\text{L}$	1
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

0 puntos: riesgo bajo (ETV sintomática 0,3-0,8%).

1-2 puntos: riesgo intermedio (ETV sintomática 1,8-2%).

≥ 3 puntos: riesgo alto (ETV sintomática 6,7-7,1%).

ASCO: American Society of Clinical Oncology; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal.

“

La duración óptima de la trombopprofilaxis en los pacientes médicos es desconocida.

”

ETV sintomática, el sangrado clínicamente relevante, el tromboembolismo arterial o los eventos adversos graves. Estos hallazgos han provocado una modificación en las recomendaciones previas de las GPC^{30,60-62} y hace que se pueda considerar la profilaxis con HBPM o con ACOD en pacientes de alto riesgo, siempre que no exista contraindicación para la anticoagulación y el riesgo de sangrado sea bajo.

No hay consenso sobre la dosis y la duración de la trombopprofilaxis, pero se sugiere mantenerla al menos 12 semanas después del inicio de un tratamiento sistémico nuevo. Si se elige un ACOD, se debe evaluar que no existan interacciones farmacológicas, que el riesgo de hemorragia gastrointestinal sea bajo y asegurar la posibilidad de la administración oral y la tolerancia digestiva.

Se aconseja informar y consensuar con el paciente la indicación de profilaxis y controlar estrechamente a los que la reciban, por el eventual incremento del riesgo de sangrado, y, por último, es fundamental educar al paciente con respecto a la ETV, incluyendo factores de riesgo y síntomas, para facilitar su reconocimiento y diagnóstico precoz.

Pacientes con insuficiencia renal

Se ha descrito un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a aumento de factores procoagulantes (fibrinógeno, factor VII, homocisteína), disminución de antitrombina III y de la fibrinólisis, disfunción endotelial y otros factores (tratamiento con EPO), por lo que está indicada la trombopprofilaxis en situaciones de alto riesgo trombótico.

En estos pacientes, es importante considerar la función renal para determinar el tipo y la dosis del agente trombotrófico, 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 de la ACCP). En la mayoría de los pacientes, se pueden utilizar dosis estandarizadas de HBPM sin necesidad de seguimiento y ajuste de regímenes. No es necesaria la monitorización rutinaria de niveles de anti-Xa. Para los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 mL/min/1,73 m²), se deben ajustar las dosis de algunas HBPM (Tabla 9) o se debe usar HNF en su lugar.

Existen evidencias de que la dosis de tinzaparina podría mantenerse hasta un filtrado glomerular de 20 mL/min/1,73 m² (aunque su uso no está recomendado para <30 mL/min/1,73 m²)⁶³.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes cirróticos, existe una disminución de la síntesis de factores tanto procoagulantes como anticoagulantes⁶⁴. Los pacientes con insuficiencia hepática, incluso aunque tengan alargamiento de los tiempos de coagulación, tienen alteraciones que les predisponen a padecer eventos tromboticos, por lo que no se debe considerar que están autoanticoagulados. Aunque la hemorragia es una manifestación más frecuente y temida que la trombosis en estos pacientes, la incidencia de TVP/EP es similar a la de los pacientes sin comorbilidades, 0,5-1,9%, respectivamente, y la de trombosis portal alcanza el 10-15%, y la utilización de profilaxis ha conducido a una disminución de estas complicaciones tromboticas^{65,66}.

Por todo esto, se recomienda considerar la trombotrófilaxis farmacológica cuando presentan alto riesgo trombotico. El fármaco de elección es la HBPM a dosis habituales, y no es precisa la monitorización de niveles de anti-Xa.

La valoración paralela del riesgo hemorrágico es fundamental, si este es alto (plaquetas <50.000/μL, varices de alto riesgo...), se recomienda no utilizar profilaxis farmacológica y valorar la posibilidad de medidas mecánicas si no existe contraindicación²⁹.

Paciente embarazada

La ETV es una causa importante de mortalidad y morbilidad en el embarazo y el puerperio, por lo que será objeto de una próxima monografía⁶⁷.

Durante el embarazo, existen factores de riesgo fisiopatológicos para el desarrollo de TEV y, además, otros factores que aumentan el riesgo trombotico (cirugía, inmovilización, historia familiar o personal de ETV, trombofilia, tabaquismo, obesidad y varices). Para establecer la necesidad y el riesgo-beneficio de la trombotrófilaxis⁶⁸, se debe valorar el riesgo trombotico y hemorrágico de la mujer embarazada en la primera visita, periódicamente durante la gestación, en caso de ingreso o proceso intercurrente, y en el parto y postparto. Las recomendaciones sobre trombotrófilaxis en la gestación se basan fundamentalmente en opiniones de expertos, ya que no existen estudios aleatorizados en estas pacientes.

El fármaco de elección para la profilaxis es la HBPM, que no atraviesa la placenta y es igual de eficaz y más segura que la HNF; se debe administrar durante el embarazo y, al menos, seis semanas postparto. Se recomienda una dosis ajustada al peso y no se aconseja la monitorización con niveles de anti-Xa ni de la cifra de plaquetas⁶⁹. La enoxaparina puede administrarse durante la lactancia. Además de las recomendaciones de la ACCP⁶⁸, existen otras específicas de otras sociedades y grupos⁷⁰⁻⁷².

Paciente con inmovilización prolongada o crónica

En pacientes que viven en residencias, se estima que la incidencia anual de ETV sintomática es del 1%, mientras que en centros de cuidados postagudos es de 1-2,4%. En algunos estudios que analizan la ETV asintomática mediante ecografía en centros de cuidados postagudos, se ha encontrado una prevalencia de 13,5-15,8%²⁹.

No existen ensayos clínicos que evalúen la efectividad de la trombotrófilaxis farmacológica en la prevención de eventos tromboticos en esta población. Dos estudios prospectivos^{73,74}, realizados en ancianos ingresados en residencias, no identificaron el reposo prolongado, de manera aislada, como factor de riesgo para la aparición de TEV sintomático, pero sí encontraron

una asociación entre la incidencia de TEV y el diagnóstico reciente de cáncer, o el antecedente cercano de traumatismo, intervención quirúrgica u hospitalización.

Es necesario calcular el riesgo individual de trombosis para cada paciente, teniendo en cuenta que la edad avanzada y la permanencia en la cama, sin otros factores de riesgo, solo estarían indicadas medidas físicas, pero no la administración profiláctica de heparina.

Las GPC recogen la sugerencia de la ASH³⁸ de no usar tromboprolifaxis en pacientes ambulatorios crónicamente inmovilizados o que vivan en residencias de ancianos en situación estable (recomendación condicional, certeza muy baja). Si el estado de un paciente cambia por un proceso agudo, es necesario calcular su riesgo individual para establecer la necesidad de tromboprolifaxis^{29,39,75}.

Paciente pediátrico

La incidencia real del TEV en la infancia es difícil de precisar y se estima en 0,05-14/10.000 niños, o 18,8-74,0/10.000 ingresos hospitalarios, siendo en el caso de trombosis venosas cerebrales de 0,67 y 1,6/100.000 niños, respectivamente⁷⁶.

A diferencia de los adultos, la mayoría de TEV en la infancia son secundarios, existiendo en más del 90% de los casos algún factor de riesgo (Tabla 14). En los niños no ingresados, los factores más importantes son el antecedente de trombofilia o de ETV previa, mientras que en los pacientes ingresados son el uso de catéter venoso central (CVC) (33-80%), la sepsis (7-46%), el cáncer (4-25%) y la cirugía reciente (6-15%).

No existen GPC específicas sobre la profilaxis de la ETV en estos pacientes, por lo que es importante desarrollar consensos de expertos en los centros en que son atendidos^{77,78}.

Son importantes las medidas generales de profilaxis, como la hidratación adecuada, especialmente pericirugía, la movilización precoz y la eliminación del CVC tan pronto como sea posible.

Las HBPM parecen ser seguras y eficaces para la prevención del TEV en niños⁷⁹. Las dosis dependen de la edad y el peso del niño y del principio activo utilizado (Tabla 14). No hay recomendación de tromboprolifaxis universal en caso de utilización de CVC, debiendo valorar otros factores de riesgo asociados^{77,78}.

Las medias físicas pueden ser aplicables a los niños con peso mayor de 40 kg cuando hay un alto

Tabla 14. Factores de riesgo de tromboembolismo en la infancia.

Factores de riesgo	
<p>Adquiridos:</p> <p>Infección: sepsis, bacteriemia, meningitis y neumonía. Otitis/mastoiditis/ infección dental.</p> <p>Inflamación (no infecciosa): síndrome de Behçet, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal.</p> <p>Neoplasia.</p> <p>Metabólico: deshidratación, hiperglucemia.</p> <p>Anatómico/mecánico: compresión externa, catéter venoso central, traumatismo.</p> <p>Cirugía: ortopédica, daño vascular.</p> <p>Nefropatía: síndrome nefrótico, insuficiencia renal estadio V.</p> <p>Cardiopatías: cateterismo, ECMO, arritmias, miocardiopatía dilatada.</p> <p>Enfermedad de Kawasaki.</p> <p>Hematológicos: policitemia, anemia de células falciformes, anticoagulante lúpico, Ac. antifosfolípidos, Ac. anti-β_2-glicoproteína 1.</p> <p>ETV previa.</p>	<p>Fármacos: L-asparaginasa, anticonceptivos orales, antifibrinolíticos, corticoides, concentrados de factores de coagulación.</p> <p>Otros: inmovilización, relajación muscular, estancia prolongada, ventilación mecánica, factor VIII.</p> <p>Congénitos:</p> <p>Trombofilia.</p> <p>Déficit de proteínas C, S o AT-III.</p> <p>Mutación del factor V Leiden MTHFR C677T.</p> <p>Mutación en el gen de la protrombina G20210A.</p> <p>Otros:</p> <p>Hiperhomocisteinemia.</p> <p>Aumento de lipoproteínas.</p> <p>Cardiopatías congénitas cianógenas.</p>

Ac.: anticuerpos; ECMO: oxigenación con membrana extracorpórea; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; AT: antitrombina; MTHFR: metilén-tetrahidrofolato reductasa.

riesgo de sangrado o para complementar la profilaxis farmacológica^{77,78}.

Paciente con infección por enfermedad por coronavirus de 2019 (Consultar monografía de ETV e infección por COVID-19)

La infección por la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) produce un estado de hipercoagulabilidad que conduce al desarrollo de trombosis venosas y arteriales. Los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen mayor riesgo de ETV, en especial aquellos ingresados en la UCI, por estos motivos:

- Se debe realizar una valoración individualizada del riesgo trombótico y hemorrágico del paciente independiente de su gravedad y ubicación (en planta o en la UCI, o ambulatorio). Los modelos de evaluación de riesgo trombótico en pacientes hospitalizados se han validado en pacientes con COVID-19 con un rendimiento pronóstico modesto. No se han validado los modelos de evaluación del riesgo de hemorragia.
- La mayoría debe recibir profilaxis farmacológica precoz (HBPM) si el riesgo hemorrágico es bajo. No existe evidencia de calidad que compare diferentes tipos de anticoagulantes.
- Se debe mantener un elevado índice de sospecha respecto a los signos o síntomas sugestivos de ETV o eventos arteriales (ictus, síndrome coronario agudo), y si están presentes, proceder inmediatamente con el proceso diagnóstico apropiado y el tratamiento oportuno.

En el momento actual, no existe consenso entre las diferentes sociedades científicas sobre la dosis de HBPM que se debe utilizar. En algunas de ellas, se aboga por mantener dosis profilácticas, y en otras, se sugiere la utilización de diferente dosis según criterios clínicos y analíticos asociados a mayor riesgo tromboembólico⁸⁰ (Tablas 15 y 16).

Recientemente, se han publicado varios estudios importantes que valoran el uso de la anticoagulación con diferentes dosis de HBPM en pacientes con COVID-19, en diversos escenarios:

- Pacientes ingresados en UCI: los resultados del estudio INSPIRATION, ATTACK, REMAP y ACTIV-4, mostraron la futilidad del uso de dosis terapéuticas en pacientes en UCI sin mejoría en los objetivos primarios y con exceso de hemorragia^{81,82}.

- Pacientes hospitalizados en planta convencional: los resultados del estudio HEP-COVID muestran un beneficio del uso de las dosis terapéuticas frente a las profilácticas o intermedias con un número necesario a tratar de 5 (para prevenir TEV o muerte) y un NNH de 33 (1 paciente sangrado mayor por cada 33 pacientes tratados)⁸³.

En base a estos resultados⁸⁴, la ASH ha actualizado su guía⁸⁵, sugiriendo el uso de anticoagulación de intensidad profiláctica sobre la de intensidad terapéutica para pacientes con enfermedad crítica que no tienen sospecha o confirmación de TEV (certeza baja de evidencia) y el uso de anticoagulación a dosis terapéutica en pacientes hospitalizados en planta con alto riesgo trombótico/progresión, definido por un dímero D elevado (>4 veces el límite normal) y con bajo riesgo hemorrágico. El resto de sociedades no ha revisado las guías.

Existe muy poca información con respecto a la profilaxis al alta hospitalaria y en el paciente ambulatorio. No se dispone de modelos de evaluación de riesgos validados en estas situaciones y se considera que la TE puede ser razonable en pacientes que mantienen un alto riesgo trombótico y un bajo riesgo de hemorragia. Es importante fomentar la deambulacion en todos los pacientes.

Tabla 15. Factores de mayor riesgo trombótico asociados a infección por COVID-19.

Formas de COVID-19 grave con las siguientes alteraciones:

- Proteína C-reactiva >150 mg/L.
- Dímero D >1.500 ng/mL.
- Ferritina >1.000 ng/mL.
- Linfocitopenia <800×10⁶/L.
- Interleucina 6 >40 pg/mL.

Dímero-D >3.000 ng/mL.

Antecedentes personales o familiares de ETV.

Antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial.

Trombofilia biológica conocida.

Cirugía reciente.

Gestación.

Terapia hormonal sustitutiva.

COVID-19: enfermedad por coronavirus del 2019; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Tabla 16. Tromboprofilaxis en paciente con infección por COVID-19. Recomendaciones de GPC internacionales.

	Ambulatorio	Ingresado	UCI	Postalta
Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) (abril, 2020) ⁸⁸	Valoración individualizada del riesgo de trombosis. Si precisa, HBPM a dosis estándar.	Profilaxis con HBPM, a dosis estándar, si no existe contraindicación. Si hay un factor mayor de riesgo trombótico, considerar dosis intermedias.	Profilaxis con HBPM, a dosis estándar, si no existe contraindicación. Si hay un factor mayor de riesgo de TEV, considerar dosis intermedias.	Mantener la HBPM, a dosis estándar, si hay encamamiento, hipomovilidad o persistencia de un factor mayor de riesgo de TEV, durante una semana o hasta la movilización.
<i>The American College of Chest Physicians (CHEST) guideline</i> (junio, 2020) ⁸⁹	No se menciona.	Profilaxis con dosis estándar en ausencia de contraindicación.	Profilaxis con dosis estándar.	No profilaxis de rutina; considerarla si hay alto riesgo de TEV con bajo riesgo de sangrado.
<i>Anticoagulation forum interim clinical guidance</i> (julio, 2020) ⁹⁰	No se menciona.	Profilaxis con dosis estándar en ausencia de contraindicación.	Aumentar intensidad de tromboprofilaxis.	No profilaxis de rutina; considerarla si hay alto riesgo de TEV con bajo riesgo de hemorragia.
<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (agosto, 2020) ⁹¹	Todos los pacientes han de ser evaluados regularmente, se debe medir el dímero D y si es > 1.500 ng/mL, considerar la profilaxis (HBPM)	Profilaxis con dosis estándar; considerar la profilaxis de mayor intensidad en pacientes con factores de riesgo adicionales †.	Considerar el aumento de dosis.	Profilaxis razonable en pacientes con inmovilidad persistente, alta actividad inflamatoria y/o factores de riesgo adicionales.
<i>WHO guidance</i> (enero, 2021) ⁸⁶	No se menciona.	Profilaxis con dosis estándar.	Profilaxis con dosis estándar.	No profilaxis de rutina.
<i>National Institutes of Health</i> (febrero, 2021) ⁹²	No se recomienda a menos que exista una indicación clara (otra).	Profilaxis con dosis estándar. No tratamiento antiplaquetario de rutina.	Profilaxis con dosis estándar. No antiagregación de rutina.	Considerar la profilaxis extendida si hay bajo riesgo de sangrado y alto riesgo de TEV.
<i>American Society of Hematology guidelines</i> (febrero, 2021) ⁸⁵	No se menciona.	Profilaxis con dosis estándar en ausencia de contraindicación.	Profilaxis estándar; considerar una mayor intensidad si hay alto riesgo de TEV con bajo riesgo de sangrado.	No se menciona.
<i>National Institute for Health and Care Excellence guidelines</i> (marzo, 2021) ⁹³	No se menciona (considerar si hay riesgo de TEV mayor que de hemorragia) (noviembre, 2020).	Se debe considerar la profilaxis a dosis terapéuticas a menos que exista contraindicación.	Considerar aumento de dosis.	No se menciona (considerar si hay riesgo de TEV mayor que de hemorragia) (noviembre, 2020).

†Índice de masa corporal > 30 kg/m², antecedentes de TEV, trombofilia conocida, cáncer activo o aumento rápido de dímero D.
 COVID-19: enfermedad por coronavirus del 2019; GPC: guías de práctica clínica; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEV: tromboembolismo venoso; UCI: unidad de cuidados intensivos; WHO: *World Health Organization*.
 Modificada de Leentjens *et al.*⁸⁰.

Hasta que exista nueva evidencia, las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud respecto al uso de la tromboprofilaxis en el paciente con COVID-19 hospitalizado es administrar una dosis estándar de tromboprofilaxis, preferiblemente antes que dosis intermedias o anticoagulantes plenas⁸⁶.

Reflexión final

Según la guía ACCP sobre tratamiento antitrombótico⁸⁷, cada hospital debe desarrollar una estrategia formal y activa dirigida a la prevención de la enfermedad tromboembólica y se recomienda que esté recogida de forma escrita como normativa institucional. Además,

se aconseja el uso de medidas dirigidas a incrementar la adherencia de los profesionales a dicha estrategia, como alarmas electrónicas en las historias clínicas, órdenes de tratamiento prefijadas y auditorías periódicas. Los métodos pasivos, como la distribución de material educacional o las charlas educativas, no se recomiendan como únicas estrategias para aumentar la adherencia a la tromboprofilaxis. Por otra parte, es fundamental unificar y formalizar los protocolos de diagnóstico y tratamiento de la ETV en el hospital.

Las mejores herramientas para prevenir la enfermedad son difundir el conocimiento de la ETV, sensibilizar al colectivo médico sobre su importancia y trascendencia y facilitar la valoración e instauración de tromboprofilaxis.

Puntos clave

- La ETV tiene una alta incidencia y mortalidad en los pacientes médicos.
 - La tromboprofilaxis farmacológica es segura y eficaz, pero está infrautilizada.
 - Se debe realizar una valoración individualizada inicial y periódica del riesgo-beneficio de la tromboprofilaxis mediante escalas validadas.
 - El factor de riesgo más frecuente en los pacientes médicos es la inmovilización.
 - La tromboprofilaxis debe ser precoz, adecuada, correcta y de duración suficiente (GPC).
 - La mayoría de los pacientes médicos hospitalizados precisan tromboprofilaxis farmacológica.
 - No se recomienda de manera general la profilaxis extendida después del alta hospitalaria.
 - Es necesario utilizar herramientas para mejorar y promover el uso de la tromboprofilaxis.
-

Bibliografía

1. Yavin Y, Cohen AT. Venous Thromboembolism Prophylaxis for the Medical Patient: Where Do We Stand? *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(1):75-82.
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
3. Francis CW. Clinical Practice. Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *N Engl J Med*. 2007;356(14):1438-44.
4. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2004;2(11):1892-8.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-64.
6. Ageno W. Another good reason for not ignoring thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *J Thromb Haemost*. 2004;2(11):1889-91.
7. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126(Supl 3):338-400S.
8. Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol*. 1997;50(7):609-10.
9. Samana MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Jambon 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;341(11):793-800.
10. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-9.
11. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-29.
12. Fraisse F, Holzapfel, 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(4 Pt 1):1109-14.
13. Van Gogh Investigators; Buller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparin. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1105-12.
14. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007;146(4):278-88.
15. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387-94.
16. Nieto Rodríguez JA, ENDORSE. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y profilaxis antirombótica en los pacientes ingresados en hospitales españoles (estudio ENDORSE). *Med Clin*. 2009;133(1):1-7.
17. Chopard P, Dörffler-Melly J, Hess U, Wuillemin WA, Hayoz D, Gallino A, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients: definite need for improvement. *J Intern Med*. 2005;257(4):352-7.
18. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely ill Hospitalized Medical Patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007;132(3):936-45.
19. Borobia A, Fernández Capitán C, Iniesta N, García de Paso P, Valero J, Bizighescu M, et al. Riesgo de enfermedad tromboembólica y estudio de tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados y al alta hospitalaria. *Rev Clin Esp*. 2009;209(1):15-20.
20. Grupo multidisciplinar para el estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); 2006. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/estudio-etv.pdf>
21. Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi AS. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medical ill patients. *Clin Ther*. 2007;29(11):2395-405.
22. Yang HQ, Liu MC, Yin WJ, Zhou LY, Zuo XC. Safety and Efficacy of Low Molecular Weight Heparin for Thromboprophylaxis in the Elderly: A network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:783104.
23. Barbar S, Prandoni P. Scoring systems for estimating risk of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(5):460-8.
24. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450-7.
25. Alonso C, Calderón E, Gómez R, González de la Puente, Gutiérrez R, Marín I, et al. Guía PRETEMED-2007: Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. [Internet]. Córdoba: Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI); 2007. Disponible en: https://sademi.com/assets/actividades/publicaciones/guia_medica_pretemed_2007.pdf
26. Spyropoulos AC, Anderson FA, Fitzgerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011;140(3):706-14.
27. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001152.

28. Smilg Nicolás C, Tornel Sánchez G, Trujillo-Santos AJ. Concordancia entre las escalas de predicción de riesgo de tromboembolia venosa. *Med Clin*. 2018;150(2):61-3.
29. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Supl):e195S-226S.
30. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139(1):69-79.
31. Rosenberg DJ, Press A, Fishbein J, Lesser M, McCullagh L, McGinn T, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. *Thromb Haemost*. 2016;116(3):530-6.
32. Hostler DC, Marx ES, Moores LK, Petteys SK, Hostler JM, Mitchell JD, et al. Validation of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism Bleeding Risk Score. *Chest*. 2016;149(2):372-9.
33. Vandiver JW, Ritz L, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(3):475-81.
34. Lederle FA, Zylla D, MacDonald R, Wilt TJ. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients and those with stroke: a background review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2021;155(9):602-15.
35. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Muñoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566-81.
36. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1958-65.
37. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham P, Forbes J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9891):516-24.
38. Rasmussen A, Hansen PT, Lindholt J, Poulsen TD, Toftdahl DB, Gram J, et al. Venous thrombosis after abdominal surgery. A comparison between subcutaneous heparin and antithrombotic stockings, or both. *J Med*. 1988;19(3-4):193-201.
39. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spence AF, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-225.
40. Amin AN, Varker H, Princic N, Lin J, Thompson S, Johnson S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med*. 2012;7(3):231-8.
41. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):8-18.
42. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2167-77.
43. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368(6):513-23.
44. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2016;375(06):534-44.
45. Liew AY, Piran S, Eikelboom JW, Douketis JD. Extended-duration versus short duration pharmacological thromboprophylaxis in acutely ill hospitalised medical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(3):291-301.
46. Dentali F, Mumoli N, Prisco D, Fontanella A, Di Minno MN. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost*. 2017;117(3):606-17.
47. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Lu W, Suh E, Yuan Z, et al. Improved benefit risk profile of rivaroxaban in a subpopulation of the MAGELLAN study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619886022.
48. Raskob GE, Spyropoulos AC, Zrubek J, Ageno W, Albers G, Elliott CG, et al. The MARINER trial of rivaroxaban after hospital discharge for medical patients at high risk of VTE. Design, rationale, and clinical implications. *Thromb Haemost*. 2016;115(6):1240-8.
49. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro E, De Sanctis, et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open*. 2020;4(1):e59-65.
50. Nemeth B, Lijfering WM, Cannegiète SC. Thromboprophylaxis after hospital discharge in acutely ill medical patients: need for trials in patients who are at high risk of venous thrombosis. *J Thorac Dis*. 2017;9(4):950-2.
51. Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: Literature review and implications for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992;73(5-S):S379-91.
52. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke*. 2001;32(1):262-7.
53. Lauzier F, Muscedere J, Deland E, Kutsogiannis DJ, Jacka M, Heels-Ansdell D, et al. Thromboprophylaxis patterns and determinants in critically ill patients: a multicenter audit. *Crit Care*. 2014;18(2):R82.
54. Ruben J, Eck RJ, Hulshof L, Wiersema R, Thio CHL, Hiemstra B, et al. Incidence, prognostic factors, and outcomes of venous thromboembolism in critically ill patients: data from two prospective cohort studies. *Crit Care*. 2021;25(1):27.
55. Tran A, Fernando SM, Rochweg B, Cook DJ, Crowther MA, Fowler RA, et al. Prognostic Factors Associated With De-

- velopment of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2021;50(4):e370-81.
56. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AWS. Primary prophylaxis for Thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD008500.
 57. Rutjes AWS, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD008500.
 58. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):720-8.
 59. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711-9.
 60. Muñoz Martín JA, Gallardo Díaz E, García Escobar I, Macías Montero R, Martínez Marín V, Pachón Olmos V, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):171-86.
 61. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 ;38(5):496-520.
 62. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guidelines and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.
 63. Nutescu EA, Spimler SA, Wittkowsky, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity. Available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother.* 2009;43(6):1064-83.
 64. Lisman T, Kleiss S, Patel VC, Fisher C, Adelmeijer J, Bos S, et al. In vitro efficacy of pro- and anticoagulant strategies in compensated and acutely ill patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2018;38(11):1988-96.
 65. Senzolo M, Sartori MT, Lisman T. Should we give thromboprophylaxis to patients with liver cirrhosis and coagulopathy? *HPB.* 2009;11(6):459-64.
 66. Roberts LN, Bernal W. Management of bleeding and thrombosis in critically ill patients with liver disease. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(5):520-6.
 67. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LK. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
 68. Sirico A, Saccone G, Maruotti GM, Grandone E, Sarno L, Bergheffa V, et al. Low molecular weight heparin use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(11):1893-900.
 69. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Supl):e691S-736S.
 70. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e1-17.
 71. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. *Green-top Guideline.* 2015;37a.
 72. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Enfermedad tromboembólica venosa en la gestación. *Progr Obstet Ginecol.* 2013;56(1):41-64.
 73. Arpaia G, Ambrogi F, Penza M, Ianes AB, Serras A, Boracchi P, et al. Risk of venous thromboembolism in patients nursed at home or in long-term care residential facilities. *Int J Vasc Med.* 2011;2011:305027.
 74. Leibson CL, Petterson TM, Smith CY, Bailey KR, Ashrani AA, Heit JA. Venous thromboembolism in nursing home residents: role of selected risk factors. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(9):1718-23.
 75. All-Party Parliamentary Thrombosis Group. The prevention and management of VTE in care homes: current standards in England. [Internet]. APPTG; 2016. Disponible en: <http://apptg.org.uk/wp-content/uploads/2017/01/Prevention-and-Management-of-VTE-in-Care-Homes.pdf>
 76. Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:439-43.
 77. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic Therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Supl):e737S-801S.
 78. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandao LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3292-316.
 79. Klaassen ILM, Sol JJ, Suijker MH, Fijnvandraat K, Van de Wetering MD, Heleen van Ommen C. Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review. *Blood Rev.* 2019;33:33-42.
 80. Leentjens J, Van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* 2021;8(7):e524-33.
 81. INSPIRATION Investigators. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(16):1620-30.
 82. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802.
 83. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for

- Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(12):1612-20.
84. Sholzberg M, Da Costa BR, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Baumann Kreuziger L, *et al.* Randomized trials of therapeutic heparin for COVID-19: A meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(8):e12638.
 85. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, *et al.* American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5(3):872-88.
 86. World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance. [Internet]. En: Who.int. WHO. 25 Ene 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>
 87. 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(6 Supl):381S-453S.
 88. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. [Internet]. En: COVID-19 · Centro de recursos de Trombosis y Hemostasia. 21 Abr 20. [Actualizado 29 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-trombopprofilaxis-y-tratamiento-anti-trombotico-en-pacientes-con-covid-19/>
 89. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, *et al.* Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-63.
 90. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, *et al.* Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):72-81.
 91. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and its implication for safe and efficacious thromboprophylaxis. *Hamostaseologie.* 2020;40(3):264-9.
 92. National Institutes of Health. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19. [Internet]. En: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 11 Feb 2021. [Actualizado 24 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>
 93. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. NICE guideline [NG191]. [Internet]. 23 Mar 2021. [Actualizado 13 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>

