

Evidencias en la prevención de trombosis venosas profundas en pacientes con ictus isquémicos

D. A. Pérez-Martínez¹, S. Delgado Reyes²

Med Mil (Esp) 2002; 58 (3): 13-16

INTRODUCCIÓN

La patología cerebro-vascular es el problema más común al que tiene que enfrentarse el neurólogo actual provoca una considerable mortalidad y secuelas graves entre la población de los países industrializados. Los pacientes con ictus isquémicos suponen el 80-85% de toda la patología cerebro-vascular y requieren un manejo adecuado para evitar complicaciones sistémicas y neurológicas.

Las trombosis venosa profunda (TVP) es una de las complicaciones más frecuentes entre estos sujetos debido a la inmovilidad que provoca el déficit neurológico. Se ha estimado que hasta la mitad de los sujetos con hemiplejía pueden presentar TVP en pruebas de alta sensibilidad diagnóstica como el fibrinógeno marcado con yodo radiactivo (1) aunque sólo una proporción inferior al 5% de estos pacientes presenta síntomas (2). La complicación más grave de la TVP es el trombo-embolismo pulmonar (TEP) que puede llevar rápidamente a la muerte por insuficiencia respiratoria y sobrecarga cardíaca. La TVP se presenta con una combinación de edema, dolor local, eritema, cambios en la coloración de la extremidad y febrícula. Hay que subrayar la dificultad del diagnóstico en pacientes con ictus isquémicos debido a la alta prevalencia de edema en las extremidades inferiores y a la existencia de problemas de comunicación por disminución del nivel de consciencia o alteraciones del lenguaje. Los pacientes que desarrollan un TEP se presentan con una combinación variable de disnea, dolor pleurítico, tos, taquipnea, taquicardia, fallo cardíaco, hipotensión y muerte en el peor de los casos. A pesar de la elevada incidencia de TVP en las pruebas de imagen, el TEP es mucho más infrecuente siendo inferior al 2% aunque puede llegar a producir una mortalidad cercana al 50% (3-5).

Aunque el diagnóstico de certeza de TVP es la venografía convencional con contraste endovenoso, los estudios con ultrasonidos de miembros inferiores en manos expertas pueden tener una sensibilidad y especificidad mayores del 90% sin la necesidad de emplear métodos invasivos (6). Del mismo modo, el empleo de la gammagrafía de ventilación/perfusión ha ido desplazando a la utilización de angiografía pulmonar en el diagnóstico del TEP.

El uso de heparina endovenosa o heparinas de bajo peso molecular (HBPM) subcutáneas constituye el tratamiento de elección

en el manejo de TVP/TEP confirmados mediante pruebas radiológicas aunque existe discusión sobre qué medidas terapéuticas deben ser empleadas en la prevención primaria de TVP/TEP en los pacientes con ictus isquémicos. El objetivo de la presente revisión es analizar las evidencias encontradas en la literatura sobre prevención primaria de estas complicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Hemos llevado a cabo una revisión en las bases de datos Cochrane (Update 2000, Issue 4) y en MEDLINE (1966-2000) de los metaanálisis realizados sobre ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en el campo de la prevención primaria de TVP y TEP en pacientes con ictus isquémicos. En el caso de no existir metaanálisis se ha analizado la mejor evidencia encontrada en la literatura de tal manera que han sido identificados ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos y series de casos-controles. Hemos empleado los criterios habituales (7) para evaluar los niveles de evidencia en cada campo (Tabla 1). En los casos en los que ha sido necesario, los resultados se han expresado en reducción relativa del riesgo (RRR) y odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (8).

Tabla 1. Relación entre los grados de recomendación expuestos y las evidencias en las que se basan (7). ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

Grado Recomendación A	Resultado de metanálisis o ECA.
Grado Recomendación B	Resultado de estudios de cohortes o casos-controles con buena metodología.
Grado Recomendación C	Resultado de estudios de cohortes, casos-controles con deficiente metodología o series de casos clínicos.
Grado Recomendación D	Resultado de opiniones de grupos de expertos.

MEDIDAS GENERALES

La *movilización precoz* es una de las medidas más sencillas en la prevención de TVP en los pacientes encamados. Se supone que la inmovilidad prolongada disminuye el retorno venoso en los miembros inferiores facilitando el estasis sanguíneo y la formación de trombos locales. Esto estaría en consonancia con el hecho de que la mayoría de los pacientes que sufren ictus y TVP están encamados por déficits neurológicos severos, siendo muy infrecuente su hallazgo en pacientes ambulantes. En un estudio, menos del 1% de los pacientes con ictus ambulantes desarrollaron una TVP frente a más del 25% en el grupo de pacientes encamados (9). Aunque no

¹ Médico Civil.

² Cap. Médico.

Servicio de Neurología. Hospital Militar "Gómez Ulla", Madrid.

Dirección para correspondencia: David A. Pérez Martínez. Servicio de Neurología. Hospital Militar "Gómez Ulla". Glorieta del Ejército, s/n. 28047 Madrid.

Recibido: 20 de diciembre de 2001.

Aceptado: 13 de febrero de 2002.

existen ensayos aleatorizados sobre la eficacia de la movilización precoz, se trata de una medida sencilla y aparentemente carente de complicaciones que debería ser empleada siempre que fuera posible.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS HEPARINAS, HEPARINOIDES Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

La heparina y sus derivados han sido utilizados ampliamente en el tratamiento de los pacientes con TVP y TEP, aunque su empleo en la prevención primaria en sujetos con ictus isquémicos ha sido discutida. La heparina no fraccionada es una mezcla de glucosaminoglicanos de diverso tamaño (entre 5.000 y 30.000 daltons) que se unen a la antitrombina III para ejercer conjuntamente una inhibición de los factores IIa y Xa de la coagulación. Además parece existir una inhibición relativa de la agregación plaquetaria que potencia su efecto. La biodisponibilidad es escasa con una rápida eliminación, lo que hace necesario un control detallado de su actividad determinando frecuentemente el tiempo de cefalina. Las HBPM y heparinoides son fragmentos de 4.000 a 8.000 daltons de heparina que tan solo inhiben el factor Xa sin tener un efecto aparente sobre la agregación plaquetaria. Presentan una mayor biodisponibilidad, con una vida media de entre 6 y 24 horas y con buena absorción subcutánea. Aunque también producen trombopenia inducida, ésta parece presentarse con menor frecuencia (10).

Las HBPM han sido comparadas frente a la heparina no fraccionada subcutánea en 5 ECA en pacientes con ictus isquémicos. Los resultados de estos estudios se han agrupado en un metaanálisis recogiendo 705 pacientes. El análisis conjunto ha demostrado una mayor eficacia de las HBPM frente a la heparina convencional en la prevención de TVP (OR 0,52; 95% CI 0,56-0,79). Sin embargo, el número de sujetos en el metaanálisis no fue lo suficientemente elevado como para determinar el perfil de seguridad de las HBPM (11).

Tenemos datos sobre la eficacia y seguridad de las HBPM frente a placebo en el ictus isquémico a través de 11 ECA recogidos recientemente en un metaanálisis realizado por Bath *et al.* (12). Se identificaron 3.048 pacientes encontrando una disminución significativa de TVP (OR 0,27; 95% CI 0,08-0,96) y de TEP sintomáticos (OR 0,34; 95% CI 0,17-0,69). Sin embargo, no se encontró ninguna diferencia en el pronóstico funcional o en la mortalidad entre ambos grupos y sí existió un mayor número de hemorragias extracraneales sintomáticas (OR 2.17, 95% CI 1.10-4.28) y una tendencia no significativa hacia un mayor número de hemorragias intracraneales. Recientemente, los resultados de un nuevo ECA utilizando certoparina tampoco han demostrado eficacia en la modificación del pronóstico funcional del paciente con ictus. Además, el grupo tratado con certoparina presentó un mayor número de complicaciones hemorrágicas aunque el número de sujetos no fue lo suficientemente elevado como para encontrar diferencias significativas (12).

Del resultado de los metaanálisis podemos llegar a la conclusión que las HBPM son eficaces en la prevención de las TVP/TEP incluso con mayor eficacia que la heparina no fraccionada convencional. Sin embargo, las HBPM no han demostrado presentar un efecto beneficioso respecto al pronóstico final y mortalidad global de los pacientes con ictus isquémicos y sí producen mayores com-

plicaciones hemorrágicas graves en estos sujetos. Por lo tanto, su empleo no puede ser recomendado con carácter general en estos pacientes, dado su elevado número de efectos adversos.

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO

El ácido acetil-salicílico (AAS) impide la trombogénesis a través de la inhibición irreversible de la cicloxigenasa. Este bloqueo produce una disminución del tromboxano A2 que es un potente agregante plaquetario. Desde los años 70 se han realizado estudios aleatorizados evaluando la eficacia del AAS en la prevención de la enfermedad cerebrovascular isquémica. Actualmente conocemos que su eficacia no se limita a la prevención secundaria de ictus isquémicos (14,15), sino que tiene un papel en la fase aguda del ictus. Los estudios IST (4) y CAST (5) analizaron la eficacia y seguridad de AAS a dosis de 300 mgrs/día en más de 40.000 pacientes. Ambos estudios fueron diseñados para poder compartir los datos y analizarse conjuntamente (16). El metaanálisis de ambos estudios demostró una reducción modesta pero significativa en la aparición de reinfarto cerebral así como en el índice conjunto de ictus y mortalidad. No existió un incremento significativo de complicaciones hemorrágicas en el grupo tratado ni una diferencia entre los diferentes subgrupos de pacientes. Ambos estudios sólo describieron la incidencia de TEP, no de TVP, en el periodo estudiado (entre 2 y 4 semanas post-ictus). Si analizamos conjuntamente los datos de estos dos estudios, en el grupo de sujetos tratados con AAS se presentaron 69/21.055 TEP frente a 97/21.035 TEP en el grupo control. Este modesto beneficio es significativo (OR 0,71; 95% CI 0,52-0,96) con una RRR del 28% (95% CI, 21%-47%). Aunque estos ensayos no fueron diseñados para analizar el efecto de la AAS en la prevención primaria de TVP/TEP confirman los resultados obtenidos previamente en los metaanálisis realizados sobre antiagregantes en la profilaxis de TVP en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos (17).

Teniendo en cuenta los datos recientes ofrecidos por los estudios IST y CAST, el empleo del AAS debe ser habitual en todo paciente con ictus isquémico en el que no exista una contraindicación formal. Las evidencias de las que disponemos apoyan el papel del AAS en la prevención primaria de TVP/TEP sin aumentar las complicaciones hemorrágicas de forma significativa.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS MEDIAS DE COMPRESIÓN GRADUAL

La eficacia de las medias de compresión gradual ha sido verificada en un metaanálisis realizado sobre 12 estudios con enfermos quirúrgicos. Se ha objetivado una reducción significativa de TVP en pacientes con riesgo post-operatorio moderado-elevado aunque esta reducción no fue significativa en el grupo de pacientes con cirugía ortopédica (18). Tan sólo disponemos de los datos de un ECA en pacientes con ictus isquémico realizado recientemente (19). En este estudio se aleatorizaron 98 pacientes a emplear medias de compresión gradual junto al tratamiento habitual. Dado el reducido número de participantes se utilizaron métodos de evaluación ultrasonográficos para detectar posibles TVP asintomáticas. En el grupo con medias de compresión gradual se objetivaron 7/65 TVP frente a 7/32 en controles aunque esta diferencia no fue significativa (OR 0,43; 95% CI 0,14-1,36). El reducido número de la muestra no per-

mite obtener conclusiones firmes aunque la reducción absoluta de TVP estuvo en el orden de la observada en los estudios con pacientes quirúrgicos.

Las medias de compresión gradual no están libres de posibles complicaciones, especialmente en pacientes con diabetes mellitus o arteriopatía periférica donde son habituales las heridas por presión en eminencias óseas y en el área de sujeción de la media. Aunque es excepcional hay casos descritos de gangrena distal por hipoperfusión en pacientes con severa arteriopatía.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA BOMBA DE COMPRESIÓN NEUMÁTICA SECUENCIAL

Las bombas de compresión neumáticas secuenciales (BCNS) son mecanismos que simulan la acción de la musculatura de la pierna y muslo en la facilitación del retorno venoso en los miembros inferiores. De esta manera ejercen una presión oscilante en la pierna con el fin de "bombear" el flujo venoso hacia el tronco.

Tan sólo disponemos de un estudio de baja calidad metodológica donde se evalúa la eficacia de las BCNS en pacientes con ictus isquémicos (9). Se reclutaron 681 pacientes de forma secuencial; en una primera fase a 249 pacientes se les trató con heparina s.c y en una segunda fase 432 pacientes recibieron heparina s.c. y BCNS. En el primer grupo existió una incidencia de 9,2% de TVP y 2,4% TEP frente a 0,23% de TVP y 0% TEP en el segundo. Estos resultados fueron claramente significativos. A pesar de los resultados, el estudio presenta evidentes dificultades metodológicas como para plantear su confirmación en un futuro ECA en el que no se emplee de heparina s.c. como coadyuvante. Hay que señalar el alto coste económico que presenta la utilización de esta tecnología lo que hace que su uso se limite a unidades de cuidados intensivos o pacientes donde están contraindicadas otras medidas profilácticas.

CONCLUSIONES

- Las TVP y los TEP son complicaciones relativamente frecuentes en los pacientes con ictus isquémicos y pueden llevar a la muerte si no se emplean las medidas adecuadas para su prevención, diagnóstico y tratamiento.
- Las HBPM son eficaces en la prevención de las TVP y TEP aunque no han demostrado que modifiquen el pronóstico funcional y mortalidad de los pacientes con ictus isquémicos. Además producen significativamente mayores complicaciones hemorrágicas graves sistémicas. Por lo tanto no puede recomendarse su utilización rutinaria como prevención primaria de TVP en pacientes con ictus isquémicos (Grado de Recomendación A).
- El AAS ha demostrado tener una eficacia discreta pero significativa en la prevención de TEP en pacientes con ictus isquémicos sin aumentar de forma significativa las complicaciones hemorrágicas en la fase aguda. Su uso debe ser rutinario para disminuir la incidencia de re-infarto y posiblemente de la mortalidad en los pacientes con ictus isquémico en fase aguda (Grado de Recomendación A).
- Las medias de compresión gradual han demostrado eficacia en la prevención de TVP en pacientes quirúrgicos aunque to-

avía no hay una clara evidencia en pacientes con ictus. Su uso no está exento de complicaciones especialmente en pacientes con diabetes mellitus o arteriopatía periférica. Por lo tanto, su utilización debería recomendarse en pacientes con bajo riesgo de complicaciones vasculares periféricas o con vigilancia en los grupos de riesgo.

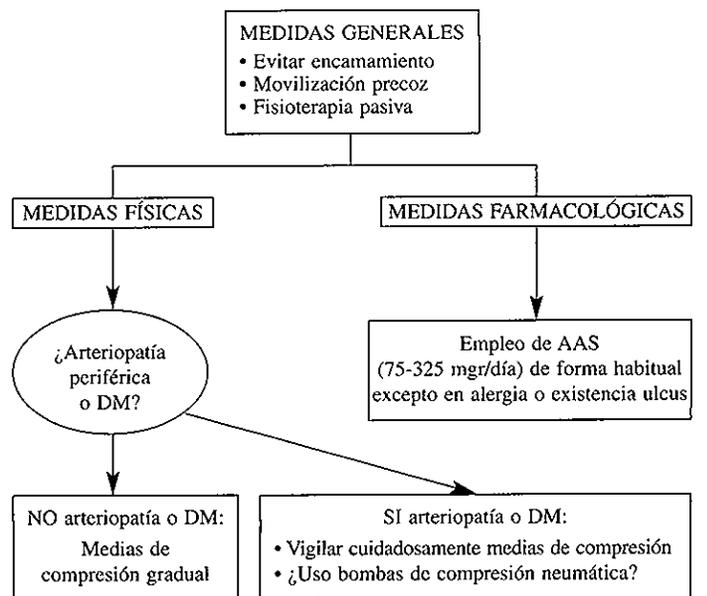
- Las BCNS han demostrado una eficacia en la prevención de TVP y TEP en un estudio no controlado por lo que debería confirmarse su utilidad en un ECA dado su alto coste económico. Su empleo debería reservarse a pacientes con elevado riesgo de TVP/TEP y contraindicación formal de empleo de otras medidas profilácticas (Grado de Recomendación C).

FUTURAS DIRECCIONES

La patología cerebro-vascular se ha convertido en una de las patologías más prevalentes de la sociedad occidental produciendo una importante mortalidad y secuelas serias entre la población. El manejo adecuado del paciente con ictus isquémico en fase aguda puede disminuir la mortalidad y mejorar el pronóstico funcional. La correcta identificación de las complicaciones y una adecuada prevención puede ayudar a este fin. Las TVP y TEP deberían ser prevenidas de forma activa con el empleo de medios físicos (medias de compresión o BCNS) y farmacológicos como el AAS (Figura 1).

El análisis de subgrupos de pacientes podría ayudar en la selección de una adecuada prevención de TVP. De esta manera los pacientes con elevado riesgo de TVP podrían ser candidatos al empleo de terapias más agresivas. La posibilidad de prevenir las complicaciones hemorrágicas de las HBPM o la identificación de grupos de pacientes donde resulte más eficaz es un problema que debe ser resuelto en el futuro. Por el momento no parece existir un

Figura 1. Algoritmo propuesto en la prevención de las trombosis venosas profundas en pacientes con ictus isquémicos. DM: Diabetes Mellitus. AAS: Ácido acetil-salicílico.



papel claro de las HBPM pero podrían emplearse en determinados pacientes con una contraindicación formal de uso de AAS y elevado riesgo de TVP. La verificación de la eficacia de las BCNS en un ECA podría ser un excelente método alternativo de tratamiento en pacientes con contraindicaciones formales para el uso otros tratamientos o como coadyuvante en pacientes con elevado riesgo de TVP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Venous thrombosis following strokes. *Lancet* 1972; i: 305-6.
2. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I et al. Complications after acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 415-20.
3. Dromerick A, reading M. Medical and neurological complications during inpatient stroke rehabilitation. *Stroke* 1994; 25: 358-61.
4. International Stroke trial Collaborative Group. The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
5. CAST collaboration group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-49.
6. Verstraete M. The diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1418.
7. Ball C, Phillips R, Shenker N (eds). Evidence-based on-call. Churchill Livingstone, London. 2000.
8. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB (eds). Evidence-based medicine. Churchill Livingstone, London. 2ª ed. 2000.
9. Kamran SI, Downey D, Ruff RL. Pneumatic sequential compresión reduces the risk of deep vein thrombosis in stroke patients. *Neurology* 1998; 50: 1683-88.
10. Sherman DG. Heparin and heparinoids in stroke. *Neurology* 1998; 51 (suppl 3): S56-S58.
11. Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*; 4, 2000. Oxford: Update Software.
12. Bath P, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Stroke* 2000; 31: 1770-78.
13. Diener HC, Ringelstein EB, Von Kummer R, et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. *Stroke* 2001; 32: 22-29.
14. Johson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1248-53.
15. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
16. Chen Z, Sandercock P, Pan H, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 1240-49.
17. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994; 308: 235-46.
18. Wells PS, Lensing AW, Hirsch J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67-72.
19. Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM* 2000; 93: 359-64.