

**CONCURSO
DE CASOS
CLÍNICOS**

DE ANTICOAGULACIÓN

Jornadas de Primavera de la SEXMI
Cáceres / 3-4 junio 2022



CONCURSO CASOS CLÍNICOS
DE ANTICOAGULACIÓN



Comité científico y evaluador:

- Dr. Emiliano Torres García
- Dr. Joaquín Antón Martínez
- Dr. Christian Velardo Andrés
- Dra. María Soraya Zapata Mateos

© Inyecmedia S.L. 2023

ISBN: 978-84-09-38123-4

Impreso en España

Todos los derechos reservados. No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea este electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros medios, sin el permiso previo por escrito de Inyecmedia S.L. El contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de Techdow. Techdow no se responsabiliza de las opiniones de autores contenidas en el documento. Techdow únicamente recomienda el uso de sus productos de acuerdo con sus respectivas fichas técnicas y en las indicaciones debidamente autorizadas. Este documento se ha elaborado gracias a la colaboración y al trabajo en equipo de profesionales con dedicación especial dentro de su práctica asistencial. Su edición ha sido posible gracias a Techdow.



***“Donde hay amor por la medicina,
hay amor por la humanidad.”***

Hipócrates

Prólogo

La terapia anticoagulante es muy compleja y ha demostrado sus claros beneficios en el manejo de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y en la fibrilación auricular entre otras patologías, no estando exenta de importantes complicaciones como son las hemorragias potencialmente mortales.

Para entender la importancia y el alcance de este problema, sirva como referencia recordar que en España se calcula que un millón de personas reciben tratamientos anticoagulantes, la mayoría son mayores de 65 años y están polimedificados, y que en torno a 32.000 muertes al año en estos pacientes son atribuidas a un mal control de la anticoagulación.

Numerosas son las guías de práctica clínica que las sociedades científicas publican y actualizan periódicamente, con el fin de facilitar el uso de estos fármacos en las diferentes situaciones clínicas.

En nuestra práctica clínica diaria, los internistas estamos muy familiarizados con el uso de los anticoagulantes tanto en los tratamientos como en la profilaxis. Sin embargo, es frecuente que nos encontremos casos en los que surgen dudas o no está tan clara la toma de decisiones cuando nos enfrentamos a un paciente determinado con unas características concretas que no se ajustan a lo que nos dicen estas guías; es en estos casos donde tenemos que individualizar la toma de decisiones y en ocasiones actuar guiados por la experiencia o “según arte”.

Este libro de casos clínicos pretende recoger situaciones especiales o variables que se salen de la norma, de lo habitual, con el fin de poder compartir con el resto de compañeros estas experiencias.

Hay que reconocer a los autores de los casos premiados y a todos los que habéis participado el esfuerzo y muy especialmente a todos los médicos en formación por el interés por realizar tareas mas allá de la cada vez más compleja actividad asistencial. Es un orgullo saber que el futuro de nuestra sanidad está en vuestras manos, que estáis abiertos a seguir aprendiendo, y capacitados técnica y humanamente para ello.

Quiero agradecer también el trabajo desarrollado por el resto de miembros de la Junta directiva que han actuado como coordinadores y Jurado, dedicando tiempo e ilusión en la revisión y valoración de cada caso presentado, con la única gratificación de compartir con las nuevas generaciones de médicos su experiencia y su saber.

Ha costado mucho esfuerzo sacar adelante este libro pero sabemos que se verá compensado con la publicación del mismo y esto nos permitirá seguir ilusionándonos para los siguientes proyectos futuros.

Dr. Emiliano Torres García

Dr. Joaquín Antón Martínez

Dr. Christian Velardo Andrés

Dra. María Soraya Zapata Mateos

Junta Directiva de la Sociedad Extremeña de Medicina Interna

PRIMER PREMIO:



1. UN SÍNCOPE MÁS PROLONGADO DE LO HABITUAL ¿QUÉ PUEDE HABER DETRÁS?

pág. 08

Dra. González Hidalgo, V¹; Dra. Mateos Díaz, AM¹; Dr. Escudero Sánchez, G¹;
Dr. Gallardo Pizarro, A¹.

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia, Cáceres.

SEGUNDO PREMIO:



2. UN DESAFIO CLÍNICO - TERAPÉUTICO: TROMBOSIS Y HEMORRAGIA ¿ANTICOAGULAMOS?

pág. 12

Dra. Soto García, M¹; Dra. Arroyo Masa, E¹; Dr. Oliveira Morales, V¹; Dra. Somavilla Bueno, C².

¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Don Benito. Villanueva de la Serena.
Badajoz.

TERCER PREMIO:



3. ¿HAY QUE PONER FILTROS?

pág. 16

Dra. Sánchez Lozano, M; Dra. Pacheco Gómez, N; Dr. Ortega Collazos, E;
Dr. Galán González, J.

Servicio de Medicina Interna. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

4. ABORDAJE DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA. REVISIÓN DE UN CASO COMPLEJO

pág. 20

Dr. Duarte Torres, J; Dra. Pacheco Gómez, N; Dra. Montero Díaz, I; Dra. Núñez Gaspar, S.
Servicio de Medicina Interna. Hospital San Pedro de Alcántara. Área de Salud de Cáceres.

5. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTE ONCOLÓGICO: UNA ASOCIACIÓN FRECUENTE

pág. 26

Dra. Fuentes Pulido, ML¹; Dra. Mateos Díaz, AM¹; Dra. González Hidalgo, V¹;
Dr. Gallardo Pizarro, A¹.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.

6. LA OBESIDAD Y LA FIBRILACIÓN AURICULAR: UNA CUESTIÓN DE PESO.

pág. 30

Dra. González González, P; Dra. Carretero Gómez, J; Dr. Gallardo Sánchez, JD;
Dra. Córdoba Bueno, S.

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz.

7. HEMATOMA ESPONTÁNEO DE PARED ABDOMINAL EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-CoV2 Y EN TRATAMIENTO CON ACENOCUMAROL.

pág. 34

Dra. Domínguez Pinilla, N¹; Dra. Zapata Mateos, MS²; Dra. Aguirado Sánchez, RM³;
Dra. Moya Ramírez, L⁴.

¹Residente de segundo año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. ²Adjunto facultativo supervisor de Medicina Interna. Hospital de Mérida. ³Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. ⁴Residente de quinto año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. Badajoz.

Índice

- 8. SÍNDROME DE PAGET-SCHROETTER. A PROPÓSITO DE UN CASO** pág. 38
Dr. Ortega Collazos, E; Dr. Hernández Batuecas, I; Dra. Sánchez Lozano, M;
Dra. Gaspar Núñez, S.
Servicio de Medicina Interna. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.
- 9. ENFERMEDAD DE BEHÇET COMO MODELO DE TROMBOINFLAMACIÓN. EL ROL DE LA ANTICOAGULACIÓN** pág. 42
Dr. Gallardo Pizarro, A¹; Dra. Macías Quijano, AM²; Dra. González Hidalgo, V¹;
Dra. Fuentes Pulido, ML¹.
¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.
²Servicio de Medicina Interna. Hospital San Carlos de San Fernando. Cádiz.
- 10. HEMORRAGIA DIVERTICULAR: UN RETO COMPLICADO DE CARA A LA ANTICOAGULACIÓN** pág. 46
Dr. Fuentes Sánchez, JM; Dra. Pérez Pino, MT; Dr. Brahim Uedha, S; Dra. González Hidalgo, V.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.
- 11. ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR Y SANGRADO GASTROINTESTINAL. ¿ALGO MEJOR QUE APIXABÁN?** pág. 52
Dr. Gallardo Sánchez, JD; Dr. Arévalo Lorigo, JC; Dra. Córdoba Bueno, S;
Dra. González González, P.
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz.
- 12. TROMBOSIS AXILAR SECUNDARIA A COLOCACIÓN DE MARCAPASOS** pág. 56
Dra. Montero Díaz, I; Dra. Correa Matos, M; Dra. González Nieto, A; Dr. Duarte Torres, J.
Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Cáceres. Cáceres.
- 13. TROMBOCITOSIS ESENCIAL Y SÍNDROME DE BUDD-CHIARI HIPERAGUDO: INFRECLENTE Y PELIGROSO** pág. 60
Dr. Oliveira Morales, VA¹; Dr. Martínez Giles, MJ¹; Dr. Soto García, M¹.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Don Benito-Villanueva. Badajoz.
- 14. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS** pág. 64
Dr. Muñoz García, P¹; Dra. Zapata Mateos, MS²; Dra. Moya Ramírez, L³;
Dra. Aguirado Sánchez, RM⁴.
¹Residente de primer año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. ²Adjunto facultativo supervisor de Medicina Interna. Hospital de Mérida. ³Residente de quinto año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. ⁴Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. Badajoz.
- 15. ¿Y MI PACIENTE?** pág. 68
Dra. Córdoba Bueno, S; Dr. Arévalo Lorigo, JC; Dra. González González, P;
Dr. Gallardo Sánchez, JD.
Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz.
- 16. VACUNA CONTRA LA COVID 2019 Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR** pág. 72
Dra. Zelaia Calvo, I; Dr. Torres García, E; Dra. Fuentes Pulido, ML; Dra. Carrasco Brenes, E.
Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.

UN SÍNCOPE MÁS PROLONGADO DE LO HABITUAL ¿QUÉ PUEDE HABER DETRÁS?

01

Dra. González Hidalgo, V¹; Dra. Mateos Díaz, AM¹; Dr. Escudero Sánchez, G¹; Dr. Gallardo Pizarro, A¹.

¹Servicio de Medicina Interna de Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.

Resumen

Los fenómenos trombóticos son entidades muy frecuentes en la actualidad y presentan una alta morbimortalidad asociada. El tratamiento consiste en el empleo de agentes anticoagulantes, los cuales pueden presentar efectos adversos de gran importancia, entre los que se encuentra el sangrado. Presentamos el caso de una mujer que tras tratamiento anticoagulante desarrolla una complicación importante llegando a situación de shock hipovolémico.

Caso clínico

Mujer de 74 años sin antecedentes de interés que sufrió mientras caminaba síncope acompañado de importante disnea, trabajo respiratorio y cianosis generalizada. Fue atendida por la Unidad Medicalizada de Urgencias, que procedió a intubación orotraqueal, inicio de aminas ante la situación de hipotensión arterial y masaje cardiaco por parada, que recuperó a los pocos minutos.

A su llegada a Urgencias Hospitalarias se objetivó en analítica anemia con hemoglobina de 10,7 g/dL, y en exploración física se evidenciaron livideces generalizadas. Se realizó tomografía computarizada (TC) urgente cerebral (sin alteraciones agudas) y torácica, donde se visualizó un trombo en silla de montar con extensión desde la pulmonar derecha a la izquierda, compatible con tromboembolismo pulmonar masivo (Figura 1a). Ante estos hallazgos, fue ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde se inició sueroterapia intensiva, aminas vasoactivas y fibrinólisis sistémica. En ausencia de respuesta clínica se realizó angiografía pulmonar (Figura 1b) con trombectomía, extrayéndose abundante material trombótico y posterior tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas (80 mg subcutáneos cada 12 horas). Tras la estabilización clínica y hemodinámica, la paciente fue dada de alta a planta de Medicina Interna.

Una semana más tarde, comenzó con distensión y dolor abdominal agudo, realizándose

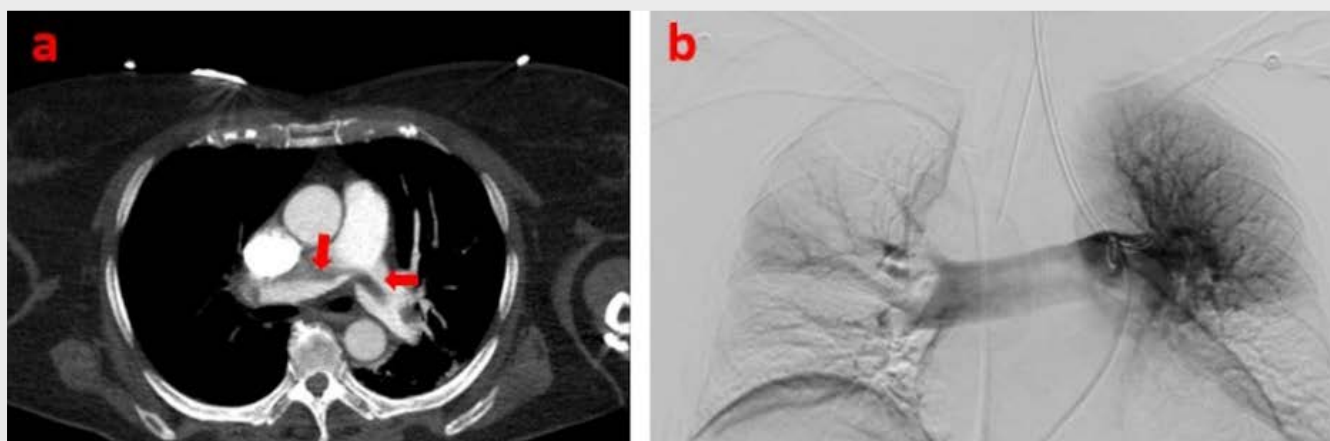


Figura 1. a) Corte axial de TC torácico donde se observa trombo pulmonar “en silla de montar” (flechas rojas). **b)** Angiografía pulmonar donde se visualiza defectos de vascularización en pulmón derecho, y zona basal izquierda correspondiente a trombos en la arteria pulmonar principal derecha y lobar inferior izquierda.

TC abdominal urgente que puso en evidencia la presencia de un voluminoso hematoma retroperitoneal paravertebral izquierdo con datos de sangrado activo, así como hematomas en

ambos músculos ilíacos (Figura 2).

Se inició tratamiento conservador con vigilancia clínica estrecha en planta, retirada de

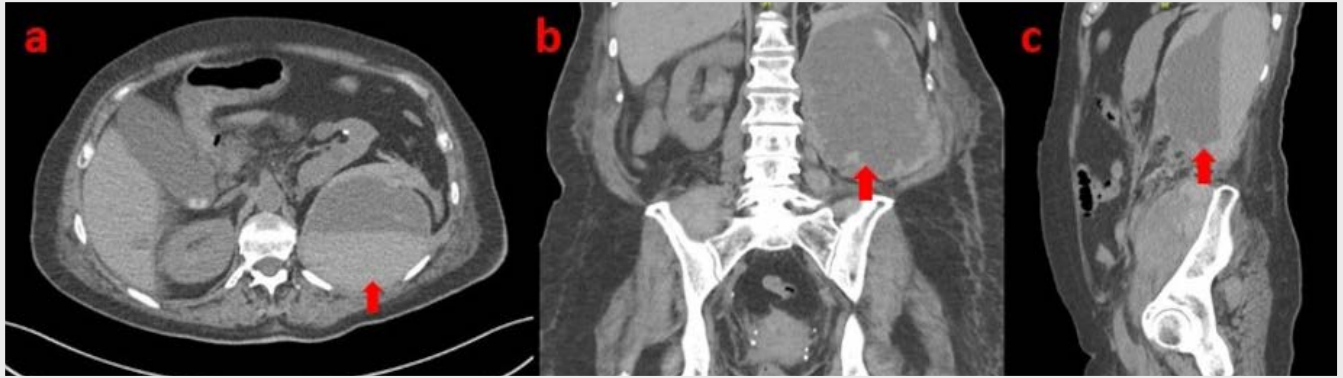


Figura 2. Cortes axial (a), coronal y sagital donde se visualiza el hematoma retroperitoneal de nuestra paciente (flechas rojas), con unas dimensiones de 15,6 x 10,59 x 9,85 cm.

anticoagulación y transfusión de concentrados de hematíes, presentando deterioro clínico progresivo (hipotensión arterial y caída importante de las cifras de hemoglobina: de 10,8 g/dL a 6,6 g/dL en 12 horas). Ante la nueva situación de shock hemorrágico es reingresada en UCI para estabilización hemodinámica y posterior traslado a radiología intervencionista, donde se procedió a la embolización de arterias lumbares y colocación de filtro de vena cava. Tras dichos procedimientos y en completa estabilidad clínica y hemodinámica fue dada de alta nuevamente a planta de Medicina Interna, donde se realizó TC abdominal de control a los 20 días en el que se visualizó un aumento del calibre de la vena cava por debajo del filtro de vena cava que se extendía por ambas ilíacas y femorales, con sospecha de trombosis venosa profunda bilateral (Figura 3). Con estos hallazgos, la paciente fue derivada a radiología intervencionista donde se realizó flebotomía con realización de trombectomía mecánica e inicio de anticoagulación sistémica desde entonces. Una vez estabilizada en planta de Medicina Interna, la paciente fue dada de alta, encontrándose pendiente de revisión en consultas externas con TC abdominal de control, sin ninguna incidencia hasta el momento actual que le haya hecho volver a consultar.

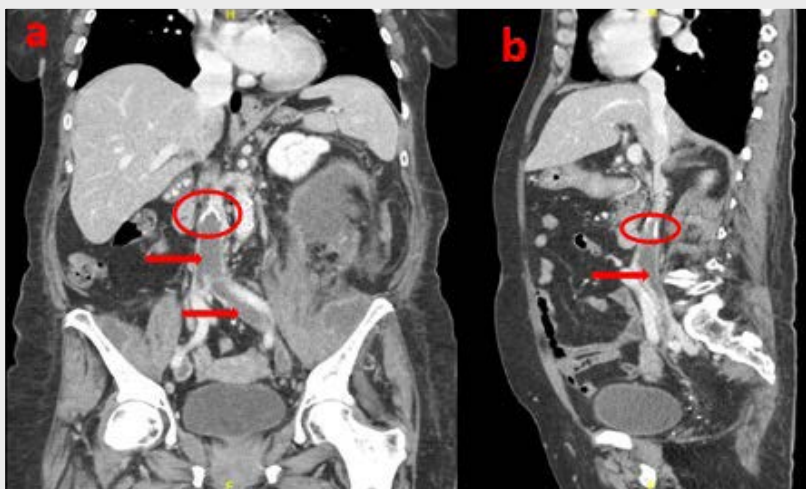


Figura 3.

Cortes coronal (a) y sagital (b) donde se visualiza trombo (flechas rojas), que se extiende desde la vena cava inferior por debajo del filtro vena cava (círculo rojo) con extensión hasta ambas femorales (TVP bilateral).

UN SÍNCOPE MÁS PROLONGADO DE LO HABITUAL ¿QUÉ PUEDE HABER DETRÁS?

01

Discusión

Los fenómenos trombóticos están influenciados por la denominada tríada de Virchow (lesión endotelial, estasis e hipercoagulabilidad) lo que favorece la producción de trombosis¹. Dentro de estas entidades, la enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP)), es el tercer síndrome cardiovascular agudo más frecuente tras el infarto agudo de miocardio y el ictus². En el caso del TEP, el tratamiento de elección es la anticoagulación. En aquellos de alto riesgo, como es el caso que nos ocupa, se suele emplear la trombolisis sistémica mediante agentes intravenosos, y en aquellos casos en que haya fracaso o contraindicación de estos, se opta por el tratamiento percutáneo. Tras la estabilidad hemodinámica, la anticoagulación parenteral se pasa a vía oral³. Históricamente, la mayoría de los pacientes que requerían anticoagulación recibían heparina o warfarina. Sin embargo, debido al estrecho margen terapéutico de la warfarina (antagonista de la vitamina K), la presencia de gran cantidad de interacciones farmacológicas y la necesidad de controles periódicos, en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos, los denominados anticoagulantes de acción directa (ACOD). Estos últimos actúan a diferentes niveles de la cascada de la coagulación. Mientras que dabigatrán inhibe de forma directa la trombina; rivaroxabán, apixabán y edoxabán inhiben el factor Xa. Además de estos, existen fármacos que se pueden administrar de forma subcutánea o intravenosas, como son las heparinas (heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular)⁴⁻⁶. No obstante, estos agentes no están exentos de efectos secundarios, siendo el más frecuente en todos ellos el sangrado, el cual incrementa la morbilidad de estos pacientes. El sangrado gastrointestinal es el más frecuente, sin embargo, puede producirse en otras localizaciones como el sistema nervioso (hemorragia subaracnoidea o hematoma intraparenquimatoso) o abdominal (hemorragia de los rectos o retroperitoneal), entre otras⁷⁻⁹.

El hematoma retroperitoneal se produce con más frecuencia tras la realización de procedimientos o traumatismos abdominales. Cuando acontece en ausencia de estos factores de riesgo (FR), se conocen como hematomas retroperitoneales espontáneos (SRP)¹⁰. Dentro de estos últimos, la causa más frecuente es el tratamiento anticoagulante, independientemente del tipo de fármaco empleado. Su incidencia oscila entre el 0,1 y 0,6%^{11,12}. Se han descrito FR asociados, entre los que se encuentran la edad superior a los 70 años, el fracaso renal o el empleo concomitante de fármacos antiplaquetarios^{11,13}.

Los SRP pueden clasificarse en función del tiempo de desarrollo de la sintomatología. Agudos son aquellos que se produce en menos de 7 días (nuestra paciente), subagudos, entre los 7 días y las 7 semanas, y los crónicos más allá de las 7 semanas¹⁴. Esta clínica es muy diversa e inespecífica, y varía dependiendo del tiempo de instauración y de la extensión del mismo; pasando desde sintomatología clínica vaga hasta abdominalgia intensa y aguda, o un cuadro de shock hipovolémico como aconteció en nuestro caso^{12,13}.

La técnica diagnóstica de elección cuando se sospecha es el TC abdominal, que además de ser diagnóstico, permite establecer localización y extensión^{11,12}. Una vez diagnosticado, el tratamiento consiste en la suspensión del tratamiento anticoagulante, el empleo de agentes reversores y la administración de fluidoterapia intensiva y concentrados de hemoderivados. En aquellos casos con estabilidad hemodinámica se puede optar por tratamiento conservador. Sin embargo, ante signos o síntomas de inestabilidad debe realizarse tratamiento intervencionista mediante embolización arterial, la cual suele ser exitosa^{11,12,14}. No obstante, existen situaciones en las que la anticoagulación



está contraindicada, fracasa, o aparecen complicaciones secundarias (en nuestra paciente un sangrado que produjo shock hipovolémico) en las que se deben retirar. En estos casos, hay disponibles técnicas alternativas dependiendo del fenómeno que acontezca. En el caso del TEP es indicación de colocar un filtro de vena cava inferior¹⁵.

Conclusiones

Los fenómenos trombóticos y las consecuencias secundarias al tratamiento anticoagulante son una realidad actual muy frecuente, con una importante morbi-mortalidad. La prevención de estos fenómenos mediante el control de los FR modificables, así como la optimización del tratamiento anticoagulante, y una selección más individualizada del mismo en función de las características clínicas del paciente podrían suponer un pilar fundamental de mejora pronóstica. No obstante, existen situaciones clínicas en las que coexisten ambos fenómenos (trombóticos y hemorrágicos), como es el caso que nos ocupa, convirtiendo el abordaje de estos pacientes en todo un reto médico.

Bibliografía:

1. Montero Granados C, Monge Jiménez T. Patología de la trombosis. *Rev Med de Costa Rica y centroamerica*. 2010; 47 (591): 73-5.
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 2363-2371.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersin GJ, Harjola VP et al. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2020; 73 (6): 497 e1-497e58.
4. Onishi A, Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016; 21 (7): 1372-92.
5. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med*. 2015; 16 (1): 11-7.
6. Simon EM, Streitz MJ, Sessions DJ, Kaide CG. Anticoagulation Reversal. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36 (3): 585-601.
7. Burr N, Lummis K, Sood R, Kane JS, Corp A, Subramanian V. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2 (2): 85-93.
8. Fernando SM, Mok G, Castellucci LA, Dowlathshahi D, Rochweg B, McIsaac DI et al. Impact of Anticoagulation on Mortality and Resource Utilization Among Critically Ill Patients With Major Bleeding. *Crit Care Med*. 2020; 48 (4): 515-24.
9. Castellucci LA, Le Gal G, Rodger MA, Carrier M. Major bleeding during secondary prevention of venous thromboembolism in patients who have completed anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014; 12 (2): 344-8. doi: 10.1111/jth.12501.
10. Warren MH, Bhattacharya B, Maung AA, Davis KA. Contemporary management of spontaneous retroperitoneal and rectus sheath hematomas. *Am J Surg*. 2020; 219 (4): 707-10.
11. Dolapsakis C, Giannopoulou V, Grivakou E. Spontaneous Retroperitoneal Hemorrhage. *J Emerg Med*. 2019; 56 (6): 713-14.
12. Salemis NS, Oikonomakis I, Lagoudianakis E, Boubousis G, Tsakalakis C, Sourlas S et al. Enoxaparin-induced spontaneous massive retroperitoneal hematoma with fatal outcome. *Am J Emerg Med*. 2014; 32 (12): 1559.e1-3.
13. Sbrana F, Pasanisi EM. A massive retroperitoneal hematoma during low-molecular-weight-heparin therapy. *Intern Emerg Med*. 2016; 11(1): 153-4.
14. Hwang YJ, Jin SJ, Jeong YJ, Myung HJ, Shin HY, Kin HD et al. Idiopathic Retroperitoneal Hematoma with Spontaneous Resolution. *Korean J Gastroenterol*. 2021; 78 (5): 295-99. doi: 10.4166/kjg.2021.106.
15. Turner TE, Saeed MJ, Novak E, Brown DL. Association of Inferior Vena Cava Filter Placement for Venous Thromboembolic Disease and a Contraindication to Anticoagulation With 30-Day Mortality. *JAMA Netw Open* 2018; 1:e180452.



UN DESAFIO CLÍNICO - TERAPÉUTICO: TROMBOSIS Y HEMORRAGIA ¿ANTICOAGULAMOS?

02

Dra. Soto García, M¹; Dra. Arroyo Masa, E¹; Dr. Oliveira Morales, V¹; Dra. Somavilla Bueno, C².

¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Don Benito de Villanueva de la Serena. Badajoz.

Resumen

Presentamos el caso de un paciente con derrame pericárdico (DP) recidivante - taponamiento cardíaco y tromboembolismo pulmonar (TEP) recidivante. El TEP y el DP hemorrágico simultáneos son una afección rara pero potencialmente mortal. Involucra dos mecanismos patológicos distintos y opuestos y tratamientos contradictorios. Como el hemopericardio es una contraindicación para el tratamiento de la anticoagulación, es difícil manejar ambas afecciones juntas.

Caso clínico

Varón de 56 años, fumador importante, que ingresa por edemas, sensación de opresión torácica y disnea. En la exploración física destacan acropaquias y edemas en ambos miembros inferiores, sobre todo el derecho, con impactación del gemelo. El ECG muestra bajos voltajes. Se descarta trombosis venosa profunda (TVP) con ecografía doppler y en TAC de tórax se visualiza leve derrame pleural bilateral y derrame pericárdico severo, descartando TEP (Figura 1). En ecocardiograma: derrame pericárdico severo con colapso de pared del ventrículo derecho y aurícula derecha (Figura 2).



Figura 1. TAC tórax: derrame pericárdico severo.

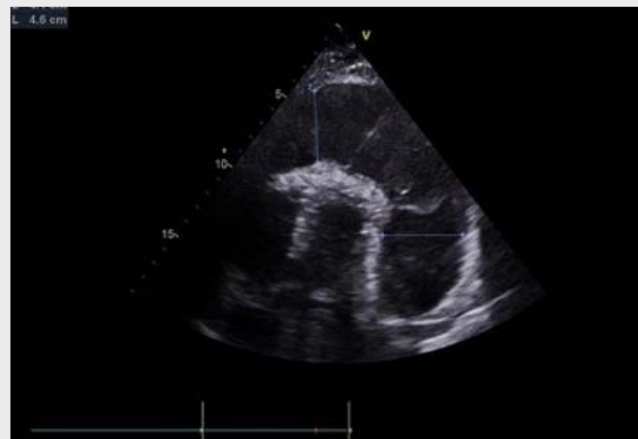


Figura 2. Ecocardiograma: derrame pericárdico severo.

Se realiza pericardiocentesis extrayendo 1.000 cc de líquido hemático. Se solicita amplio estudio analítico y TAC toracoabdominal sin hallazgos. En el análisis del líquido pericárdico (exudado): PCR TBC y cultivos negativos, con citología negativa para células malignas. Alta con diagnóstico de derrame pericárdico de probable etiología vírica pautando tratamiento antiinflamatorio (colchicina).

Ingresa 5 meses después por dolor pleurítico en hemitórax izquierdo de 48 horas de evolución, con aumento progresivo de disnea desde hacía un mes. Destaca en analítica, dímero D (DD): 3.941 ng/mL y en TAC: TEP masivo junto con derrame pericárdico ligero (Figura 3).



Figura 3.

TAC tórax: TEP masivo.

Se repite estudio analítico extenso, sin hallazgos, pautándose tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM), enoxaparina 8.000 UI cada 12 horas y posteriormente con antivitamina- K (acenocumarol 4 mg).

Un mes después, ingresa nuevamente por disnea, tos y expectoración hemoptoica. Presenta DD: 4.500 ng/mL y NT pro BNP: 1.117 pg/mL. TAC con protocolo TEP: compatible con TEP segmentario de lóbulo superior e inferior derechos, sin derrame pleural ni pericárdico. Se objetiva anticoagulación con acenocumarol en rango terapéutico subóptimo (TRT: 30%).

Tras un mes, ingresa por disnea de reposo progresiva de varios días de evolución junto con dolor costal. Repetimos TAC de tórax: TEP segmentario izquierdo de nueva aparición junto con derrame pericárdico de hasta 68 mm, con datos de taponamiento cardíaco. Mantenía hasta ese momento, anticoagulación oral correcta con acenocumarol, que se suspende. En ecografía doppler: trombosis de vena femoral superficial izquierda. Se opta por pericardiocentesis quirúrgica y ventana pericárdica (pericarditis fibrinosa, sin evidencia de malignidad) junto con implantación de filtro de vena cava (FVC). En tomografía por emisión de positrones (PET/TC): lesiones óseas múltiples sugestivas de malignidad y más dudosas a nivel de mediastino y pulmón; derrame pericárdico que no sugiere etiología neoplásica. Al alta se prescribe tratamiento con enoxaparina 6.000 UI y acenocumarol 4 mg según pauta de hematología.

Tres semanas después ingresa por disnea y dolor torácico. Nuevo taponamiento cardíaco con compromiso hemodinámico. Suspendemos tratamiento anticoagulante con acenocumarol 4 mg, realizándose nueva ventana pleuropericárdica. Otro PET/TC muestra imágenes compatibles con adenopatías mediastínicas asociadas a dudosa lesión neoplásica paratraqueal derecha y lesiones en esqueleto axial, múltiples, compatibles con metástasis óseas. RMN dorsolumbar con lesiones sugestivas de metástasis óseas. RMN de próstata con baja probabilidad de neoplasia de próstata clínicamente significativa. Valorado por traumatología que aconseja biopsia ósea guiada por TAC, y/o biopsia abierta a nivel pelvis/sacro.

Se reciben resultados de biopsia pericárdica: hallazgos histopatológico e inmunohistoquímicos compatibles con infiltración de patrón linfagítico por adenocarcinoma con perfil inmunohistoquímico orientativo de origen digestivo. Los marcadores inmunohistoquímicos específicos orientan a origen gástrico/esofágico. La endoscopia digestiva alta es sugestiva



UN DESAFÍO CLÍNICO - TERAPÉUTICO: TROMBOSIS Y HEMORRAGIA ¿ANTICOAGULAMOS?

02

de linitis plástica versus gastritis (biopsia de antro sin datos de malignidad). Es dado de alta con diagnóstico de neoplasia de probable origen gástrico (adenocarcinoma) con afectación pericárdica y ósea. Se pauta tratamiento anticoagulante con tinzaparina (175 UI/Kg/día).

Discusión

La presentación sincrónica de un paciente con embolia pulmonar (EP) y taponamiento cardíaco hemorrágico es poco frecuente y presenta un dilema terapéutico. Ambas afecciones pueden poner en peligro la vida y requerir estrategias de gestión opuestas¹.

El derrame pericárdico (DP), patología con la que debuta nuestro paciente, se refiere a la acumulación de líquido o fluido en el espacio pericárdico². El taponamiento es un síndrome clínico en el que el derrame a tensión comprime el corazón e interfiere en el llenado de las cavidades. Los DP severos son frecuentes en las pericarditis neoplásicas. El DP es la complicación cardíaca más frecuente en el paciente con cáncer.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), y más concretamente el tromboembolismo pulmonar (TEP), es una patología potencialmente grave. Existen numerosos factores de riesgo asociados al TEP³, constituyendo la neoplasia activa un factor de riesgo moderado, especialmente tumores de páncreas, pulmón, estómago, cerebral y hematológicos. El tratamiento de la ETEV debe iniciarse precozmente, y consiste en medidas de soporte hemodinámico y respiratorio, así como tratamiento con fibrinolíticos o anticoagulantes en función de la situación clínica del paciente. La indicación de anticoagulación a largo plazo deberá valorarse individualmente, teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio. Las últimas guías científicas^{4,5} recomiendan valorar la utilización de anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) en lugar de antagonistas de la vitamina K (AVK). La elección del fármaco de inicio depende del perfil del paciente, y debemos conocer las contraindicaciones, ya sean absolutas o relativas, las cuales pueden ir modificándose a lo largo del curso clínico de la enfermedad. En nuestro caso se presenta de forma concomitante evento trombótico y hemorrágico, por lo que es difícil la decisión terapéutica. En relación a los AVK, acenocumarol y warfarina, encontramos como contraindicaciones absoluta, entre otras, la hemorragia activa y como relativas el derrame pericárdico. Por otra parte, a pesar de los beneficios que han demostrado aportar los ACODs (Dabigatrán®, Rivaroxabán®, Apixabán®, Edoxabán®), también presentan contraindicaciones a tener en cuenta, y que imposibilitaron que nuestro paciente se beneficiase del tratamiento con los mismos (hemorragia activa clínicamente significativa).

En el caso que se expone, ante las numerosas recidivas del derrame pericárdico hemático, pudiéndose considerar como hemorragia clínicamente significativa por sus características, con datos de taponamiento cardíaco, se tuvo que suspender la anticoagulación en determinados momentos y se optó por implantar un FVC, alternativa a tener en cuenta en estos casos⁶. La colocación de un FVC recuperable en pacientes con TEP aguda sintomática y contraindicación para la anticoagulación, disminuye el riesgo de recurrencia en forma de TEP, aumenta el riesgo de recurrencia en forma de TVP y no modifica la mortalidad. Siempre que sea posible, se deberá colocar un filtro recuperable, y este deberá ser retirado tan pronto como se pueda iniciar la anticoagulación.



Por último, cabe hacer mención a las peculiaridades e importancia de anticoagulación en pacientes con neoplasia activa^{7,8}. La anticoagulación en pacientes con trombosis asociada al cáncer constituye un importante desafío terapéutico, dada la dificultad para mantener un adecuado equilibrio entre el riesgo trombótico y hemorrágico. Actualmente, se recomienda que estos pacientes reciban tratamiento con HBPM o ACODs (Apixabán, Edoxabán o Rivaroxabán) en lugar de AVK, siempre que no se trate de una neoplasia gastrointestinal o genitourinaria, donde el riesgo hemorrágico es alto⁹. Las HBPM han sido tradicionalmente el tratamiento de elección del TEP asociado a cáncer, ya que comparadas con los AVK asocian una reducción estadísticamente significativa de las recurrencias trombóticas (RR 0.58), sin diferencias significativas en sangrados mayores o menores o en mortalidad. Tras esta primera fase, se debe considerar el mantenimiento indefinido hasta la curación, reevaluando periódicamente el riesgo hemorrágico.

Las guías existentes de ETEV no indican cuándo o si se debe iniciar el tratamiento de anticoagulación después del tratamiento del sangrado pericárdico. El manejo del sangrado pericárdico generalmente requiere pericardiocentesis, y se necesitan registros clínicos, proyectos de colaboración prospectiva y adjudicación de casos para establecer la seguridad del inicio de la terapia antitrombótica en dichos pacientes¹⁰.

Conclusiones

La anticoagulación sistémica se considera un tratamiento óptimo de la ETEV. En malignidad, el riesgo de sangrado aumenta mientras los pacientes permanecen hipercoagulables, lo que hace que el manejo de la anticoagulación sea problemático. Los filtros de vena cava inferior han surgido como una opción en el manejo de la ETEV, especialmente cuando los agentes anticoagulantes están contraindicados. Los datos sobre los resultados generales de los pacientes con malignidad y colocación de FVC son limitados.

Bibliografía:

1. Pulmonary embolism with haemorrhagic pericardial effusion and tamponade: a clinical dilemma. Thomas C, Lane K, Cecconi M. *BMJ Case Rep*. 2014 Sep 11;2014: bcr2013202285.
2. Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *European Heart Journal* (2015) 36, 2921–2964.
3. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. S.V. Konstantinides et al. / *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(6):497.e1–497.e5.
4. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Scott M. Stevens, MD Scott C. Woller, MD Lisa Baumann Kreuziger, MD Janine R.E. Vintch, MD Philip S. Wells, MD Lisa K. Moores. *CHEST* 2021; 160(6):e545-e608.
5. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* (2020) 4 (19): 4693–4738.
6. Inferior Vena Cava Filters: Past, Present, and Future. Robert M. Marron, Parth Rali, Peter Hountras, Todd M. Bull. *CHEST* 2020; 158 (6): 2579-2589.
7. Direct oral anticoagulants for the treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: current evidence. I García-Escobar, E Brozos-Vázquez, D Gutierrez Abad, V Martínez-Marín, V Pachón, A J Muñoz Martín. *Clin Transl Oncol*. 2021 Jun;23(6):1034-1046.
8. Cancer-Associated Thrombosis: Beyond Clinical Practice Guidelines- A Multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Expert Consensus. Vanessa Pachón, Javier Trujillo-Santos, Pere Domènech, Enrique Gallardo, Carmen Font, José Ramón González-Porras, Pedro Pérez-Segura, Ana Maestre, José Mateo, Andrés Muñoz, María Luisa Peris, Ramón Lecumberri. *TH Open*. 2018 Nov 5;2(4):e373-e386.
9. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). Muñoz Martín, AJ, Gallardo Díaz, E, García Escobar, I et al. *Clin Transl Oncol* 22, 171–186 (2020).
10. Concurrent presentation of a hemorrhagic pericardial effusion and venous thromboembolism in malignancy: a systematic review of case studies. Pabba K, Rojas-Hernandez CM. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Oct; 48(3):454-458.



¿HAY QUE PONER FILTROS?

03

Dra. Sánchez Lozano, M; Dra. Pacheco Gómez, N; Dr. Ortega Collazos, E; Dr. Galán González, J.
Servicio de Medicina Interna. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Resumen

Las únicas indicaciones ampliamente aceptadas y validadas para la colocación de filtro de vena cava en pacientes con tromboembolismo venoso, son una contraindicación absoluta para la anticoagulación terapéutica, complicaciones de la anticoagulación y fracaso de la anticoagulación cuando hay trombosis venosa proximal aguda. La efectividad de la colocación del filtro incluso para estas indicaciones limitadas ha sido cuestionada. Un estudio retrospectivo concluyó que el uso de filtros de vena cava inferior (IVC) en pacientes con tromboembolismo venoso y una contraindicación para la anticoagulación, se asoció con una mayor mortalidad a los 30 días en comparación con el tratamiento sin colocación de filtros IVC^{1,2}, independientemente de si este hallazgo es cierto o no, o está relacionado con debilidades inherentes a los ensayos observacionales, la efectividad del filtro IVC en pacientes con TEV sigue siendo incierta en ausencia de ensayos clínicos aleatorios. El caso que describimos refleja toda esta problemática de decisiones siempre difíciles y dudosas de cuándo poner y quitar un filtro de cava y sus complicaciones.

Caso clínico

Presentación del caso: varón de 67 años con malformación arteriovenosa (MAV) cerebral que desarrolla una trombosis venosa profunda (TVP) poplítea izquierda secundaria a un largo viaje. Se plantea la posibilidad de colocar filtro en vena cava inferior debido al riesgo de sangrado de la MAV.

Desarrollo del caso: varón de 67 años hipertenso e hipercolesterolémico con discopatía en C3-C7 con estenosis foraminal bilateral. Hace 9 años tuvo una hemorragia subaracnoidea consecuencia de una malformación arteriovenosa (MAV) con epilepsia focal temporal posterior, y síndrome depresivo tratado con Levetiracetam, Manidipino, Perindopril, Indapamida y Rosuvastatina, desestimándose la cirugía de la MAV por el tamaño, localización y complejidad de la misma.



Figura 1.
Malformación Arteriovenosa.

En controles recientes la MAV había crecido y presentaba hallazgos de fístula dural tipo IV (Clasificación Cognard). (Figura 1).

Tras un viaje en autobús de 12 horas, al bajar del mismo, refiere dolor en rodilla izquierda e hinchazón y se confirma por signos clínicos, elevación de dímero D (DD) a 1.441 ng/mL. y eco Doppler la presencia de TVP de miembro inferior izquierdo (MII) a nivel poplíteo de carácter agudo. PSA y CEA negativos, radiografía de tórax normal. Ecografía abdominal sin hallazgos de interés.

Se había administrado una dosis de Enoxaparina 1 mg/Kg. (80 ui) y posteriormente se comenta el caso con neurocirugía, tomándose la decisión de poner filtro de vena cava inferior dado el riesgo de posible sangrado de la MAV en caso de anticoagulación.

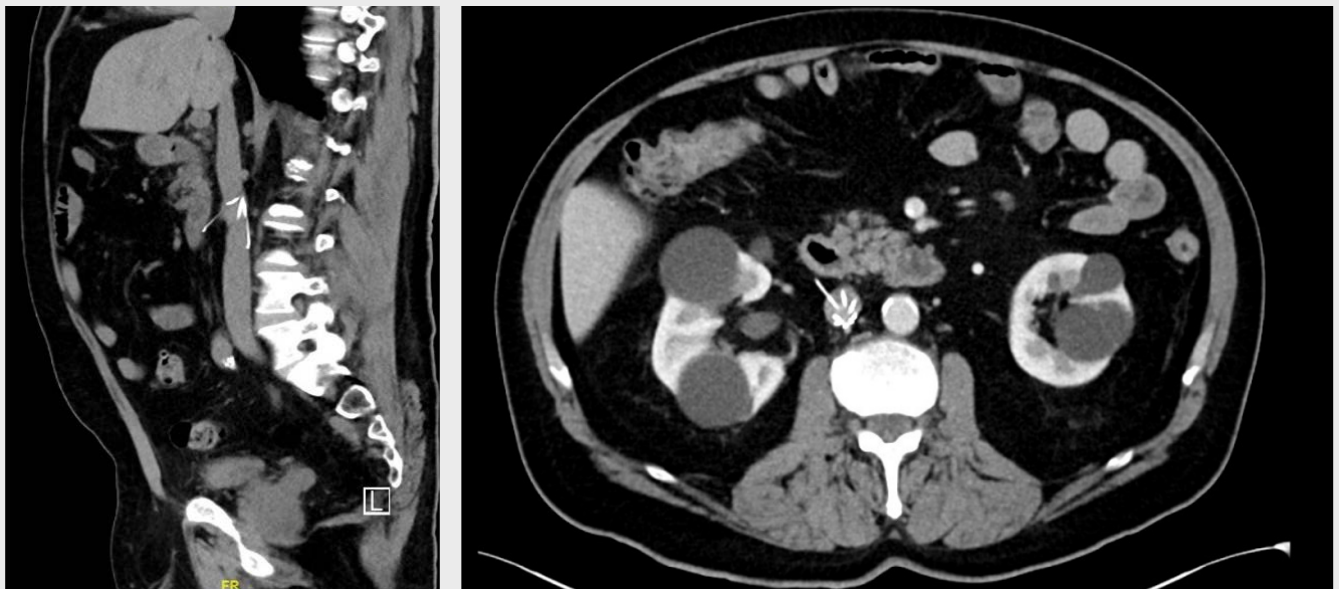


Tras la colocación dificultosa del filtro de vena cava inferior se deciden dosis de enoxaparina de 40 mg sc/día. Se realizan ecografías de control a pie de cama, sin objetivarse crecimiento de la trombosis, por lo que se decide alta a los 4 días del ingreso con ese mismo tratamiento.

En control ambulatorio a los 3 meses el paciente estaba asintomático, con exploración normal, DD había descendido a 350 ng/mL y el control de eco Doppler la vena femoral común y superficial con flujo venoso normal. A nivel de la vena poplítea en su tercio medio se objetiva imagen ecogénica intraluminal de 1.6x0.4 cm en relación con trombo residual. En dicha vena a nivel más distal existe falta de compresibilidad de dicha vena, que podría corresponder a la presencia de trombo residual o síndrome postrombótico.

Con estos hallazgos, y dado que se asumió que se trataba de una trombosis secundaria, se indica retirada de filtro de vena cava, manteniendo Enoxaparina 40 ui diarias hasta el día de la retirada, que se iba a realizar 3 días después de la consulta. Finalmente, no se pudo retirar el filtro debido a que se encontraba anclado, perforando dos puntos de la vena cava, sin trombosis asociada y por tanto existía riesgo de desgarro de la vena cava al intentar retirarlo. (Figura 2 y 3).

El paciente continúa asintomático 6 meses después.



Figuras 2 y 3. Visión lateral de TAC con salida de un anclaje del filtro de cava.

¿HAY QUE PONER FILTROS?

03

Discusión/Conclusiones

El filtro de vena cava se puede colocar en vena cava superior (SVC) o vena cava inferior (IVC) como tratamiento para prevenir la embolia pulmonar.

Hay dos tipos de filtros de vena cava disponibles: el permanente y el recuperable. Cuando se usan estos últimos, hay que retirarlo tan pronto como el paciente ya pueda ser anticoagulado.

Su principal indicación se da en pacientes con tromboembolismo venoso con contraindicación absoluta para la anticoagulación terapéutica, complicaciones de la anticoagulación y fracaso de la anticoagulación cuando hay trombosis venosa proximal aguda. Otras indicaciones son más controvertidas. Sin embargo, con la creciente facilidad de colocación de los filtros de vena cava, incluida la inserción junto a la cama bajo guía ultrasonográfica, su uso ha aumentado constantemente³.

El éxito en la recuperación del filtro disminuye a medida que aumenta la duración de la colocación, ya que depende del grado de epitelización de las puntas de anclaje que se haya producido.

Las complicaciones de los filtros de vena cava inferior se pueden dar durante la colocación del mismo, durante su estancia en la vena cava, o en el momento de la retirada: las complicaciones de los filtros de vena cava inferior asociadas con la colocación del filtro, como sangrado o infección en el sitio de punción; reacciones alérgicas al contraste u otros medicamentos utilizados durante la colocación; mal posición del filtro; atrapamiento del alambre guía dentro del filtro; complicaciones tras el procedimiento relacionadas con el sitio de acceso, como trombosis venosa aguda, hematoma o fístula arteriovenosa; y complicaciones a más largo plazo, como erosión/migración o embolización del filtro, y trombosis crónica/tromboembolismo recurrente.

La mortalidad por la colocación del filtro parece ser bastante baja, independientemente del filtro que se utilice.

La colocación de un filtro en la vena cava siempre es una decisión difícil, que no está claramente demostrada además su utilidad y sí sus complicaciones, que a veces son permanentes y no hay directrices claras sobre si hay que mantener con dosis bajas de heparina de bajo peso molecular o no son necesarias. Lo único claro es que hay que retirarlos lo antes posible, pero a veces no se puede pues el riesgo es mayor y en estos casos como el que presentamos te hace reconsiderar la decisión inicial.

Bibliografía:

1. Secemsky EA, Carroll BJ, Yeh RW. Inferior Vena Cava Filters and Mortality: Is It the Underlying Process, the Patient, or the Device? JAMA Netw Open 2018; 1:e180453.
2. Secemsky EA, Carroll BJ, Yeh RW. Inferior Vena Cava Filters and Mortality: Is It the Underlying Process, the Patient, or the Device? JAMA Netw Open 2018; 1:e180453.
3. Reddy S, Lakhter V, Zack CJ, et al. Association Between Contemporary Trends in Inferior Vena Cava Filter Placement and the 2010 US Food and Drug Administration Advisory. JAMA Intern Med 2017; 177:1373.



ABORDAJE DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA. REVISIÓN DE UN CASO COMPLEJO

04

Dr. Duarte Torres, J; Dra. Pacheco Gómez, N; Dra. Montero Díaz, I; Dra. Núñez Gaspar, S.

Servicio de Medicina Interna. Hospital San Pedro de Alcántara. Área de Salud de Cáceres. Cáceres.

Resumen

El Síndrome de Klipper Trenaunay es una enfermedad rara asociada a alteraciones de la coagulación entre otras cosas. Es difícil plantear la indicación de anticoagulación en pacientes con síndromes tan poco estudiados, por lo que debemos individualizar y evaluar todas las características de estos pacientes para la toma de decisiones. Tanto en trombosis venosas superficiales como profundas se debe estratificar el riesgo de recurrencia y de extensión del trombo para decidir el tratamiento óptimo, ya que el riesgo de sangrado mayor con la anticoagulación puede superar el riesgo de recurrencia de la trombosis con desenlace fatal.

Presentación del caso

Paciente varón de 39 años con antecedentes personales de trombosis venosa profunda de repetición, colitis isquémica en 2009, angiomas planos periorbitario izquierdo, cervical izquierdo, espalda, hemitórax anterior izquierdo y pierna derecha, acompañado de hipertrofia en miembro inferior derecho. Insuficiencia venosa crónica con varices tronculares de largo tiempo de evolución. Trombosis venosa superficial en 2021. Intervenciones quirúrgicas: criptorquidia, fimosis, amigdalectomía. Sin antecedentes familiares relevantes.

Analíticamente no presenta alteraciones en el hemograma, coagulación ni bioquímica. Desconocemos profesión y actividad diaria. Niega hábitos tóxicos. Niega reacciones alérgicas medicamentosas.

Desarrollo del caso

Nuestro paciente acude al servicio de medicina interna derivado por los compañeros de cirugía vascular ante la sospecha de trombofilia oculta tras los antecedentes personales comentados anteriormente. El paciente se encuentra anticoagulado con sintrom desde diciembre de 2021. El servicio de cirugía vascular plantea la suspensión de la anticoagulación por no tener indicación únicamente por las anomalías anatómicas del paciente, no obstante, consideran descartar una causa secundaria de las trombosis venosas de repetición tanto profundas como superficiales. Además, cabe destacar la presencia en informes previos de la alta sospecha diagnóstica de “Síndrome de Klipper – Trenaunay”, un trastorno congénito raro definido clásicamente como la tríada de malformación capilar, malformación venosa y sobrecrecimiento de extremidades con o sin malformaciones linfáticas.

Revisando los diferentes informes radiológicos de ecografías doppler de miembros inferiores del paciente se describen los siguientes hallazgos:

- Abril de 2006: trombosis de la vena poplítea derecha junto a signos de insuficiencia venosa, circulación venosa colateral superficial y venas comunicantes dilatadas.
- Junio de 2011: trombosis de las venas femorales derecha e izquierda. Desarrollo de sistema varicoso.
- Junio de 2015: cambios postraumáticos versus trombosis crónica parcialmente recanalizada en vena femoral superficial derecha. Vena poplítea derecha no visible junto a importante circulación varicosa superficial.



- Diciembre de 2021: trombosis aguda de la parte proximal de la vena gemelar interna, vena safena interna y del componente venoso perforante. Además, presencia de engrosamiento distal de la safena interna compatible con síndrome posttrombótico.

Desde medicina interna se solicita una ecografía doppler venosa de miembros inferiores para valorar el estado actual del sistema venoso y se sustituye el sintrom por heparina de bajo peso molecular para realizar el estudio de trombofilias. En la ecografía no se consigue visualizar la vena poplítea derecha, no obstante, no se identifican signos sugerentes de trombosis venosa profunda ni superficial del miembro inferior derecho.

Discusión

EL Síndrome de Klipper - Trenaunay (SKT) es un trastorno raro caracterizado por manchas vasculares cutáneas, malformaciones venosas e hipertrofia ósea y/o de tejidos blandos en la extremidad afectada, pudiendo asociar anomalías linfáticas. Esto mantiene generalmente una condición esporádica debido a una mutación activadora en el gen PIK3CA, por ello se la engloba dentro del Espectro de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS), un grupo de enfermedades con fenotipos heterogéneos que incluyen anomalías vasculares y sobrecrecimiento de extremidades^{1,2}.

A parte de las manifestaciones clínicas principales, están descritos trastornos de la coagulación, incluyendo tanto trombosis venosa superficial, profunda y tromboembolismos pulmonares como aumento de sangrados³⁻⁵, mayor susceptibilidad a padecer celulitis y el dolor como síntoma común y uno de los más debilitantes de este síndrome^{6,7}.

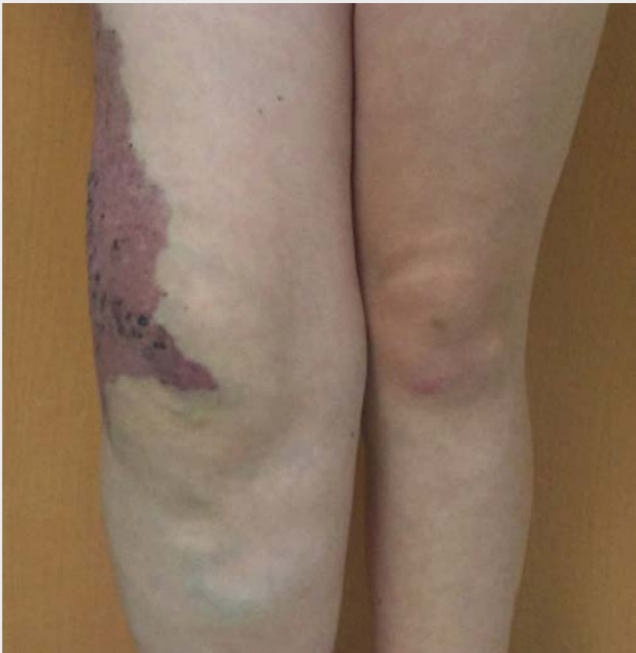


Imagen 1. Caso referencia en UpToDate.
Miembro inferior derecho con manchas vasculares cutáneas, malformaciones venosas y hemihipertrofia. Posición frontal.

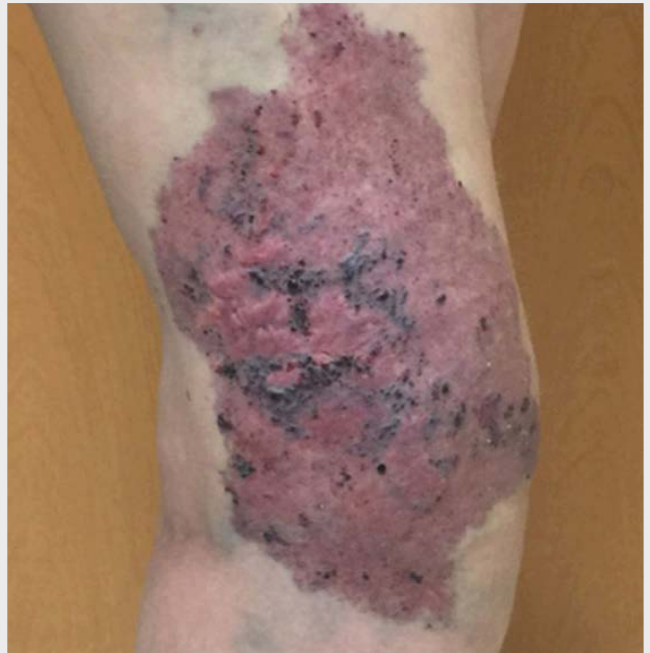


Imagen 2. Caso referencia en UpToDate.
Miembro inferior derecho con manchas vasculares cutáneas, malformaciones venosas y hemihipertrofia. Posición lateral.

ABORDAJE DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA. REVISIÓN DE UN CASO COMPLEJO

04

El diagnóstico es principalmente clínico, aunque puede apoyarse en pruebas complementarias de imagen, principalmente ecografía doppler y resonancia magnética nuclear, y de laboratorio. Se debe realizar un hemograma completo, coagulación con dímero D y fibrinógeno. Por último, y aunque no se realice de forma rutinaria, se pueden obtener pruebas genéticas^{8,9}.

El tratamiento de esta entidad se basa principalmente en terapia de apoyo y prevención y tratamiento de las complicaciones. En primer lugar, precisan prendas de compresión, masaje linfático, fisioterapia y realizar actividad física debido a la importante insuficiencia venosa y linfática¹⁰. Por otro lado, es necesario una evaluación periódica de la discrepancia en la longitud de las piernas, especialmente durante los periodos de crecimiento del paciente, instaurando medidas ortopédicas tempranas y determinando la necesidad y momento óptimo de intervención quirúrgica si fuera necesario^{11,12}.

Parece razonable el uso de la aspirina a bajas dosis como primera línea de tratamiento en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de coagulopatía crónica, tratando colateralmente el dolor asociado¹³.

Además, se consideran pacientes de alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa peri- y postprocedimiento quirúrgico, principalmente aquellos con niveles bajos de fibrinógeno, venas embrionarias persistentes, niveles de dímero D cinco veces o más el límite superior de la normalidad, trombopenia o antecedentes personales o familiares de trombosis, recomendando el uso de heparina de bajo peso molecular dos semanas antes y dos semanas después de la intervención quirúrgica¹⁴.

Por tanto, en nuestro paciente se nos plantea la duda de cuánto ha de durar la anticoagulación, si es que esta es necesaria, y con qué medicación. Se trata, como ya hemos visto antes, de un varón de 39 años con probable síndrome de Klipper – Trenaunay y antecedentes de múltiples eventos trombóticos: trombosis venosa profunda de repetición, colitis isquémica y tromboflebitis superficial. Aunque el cuadro clínico de nuestro paciente nos oriente claramente a mantener, como mínimo, la anticoagulación de forma prolongada, no debemos olvidar que en el SKT también está descrito el riesgo de sangrado y que aproximadamente el 12% de hemorragias importantes asociadas con la anticoagulación con AVK son mortales frente a sólo el 4% en episodios trombóticos recurrentes^{1,15}.

La decisión de anticoagulación a dosis profilácticas o terapéuticas, o incluso no anticoagular, en trombosis venosas superficiales depende de la ubicación y extensión del trombo, así como de otros factores de riesgo para desarrollar TVP/TEP. Se estratifica el riesgo en bajo; no anticoagulación, medio; anticoagulación profiláctica, alto; anticoagulación a dosis terapéuticas similar a TVP¹⁶.

La duración de la anticoagulación en las trombosis venosas profundas es un tema controvertido. Se debe evaluar el riesgo de recurrencia y para ello se deben caracterizar los factores de riesgo de trombosis. Estos pueden ser mayores/menores, transitorios/persistentes y malignos/no malignos. Nuestro paciente asoció a sus dos primeros eventos una causa menor como



desencadenante de la TVP, un traumatismo en la pierna afectada en la trombosis del 2006 y un viaje de menos de tres horas en la del 2011, no encontrando un desencadenante claro para la otra TVP ni TVS. Por tanto, tenemos un paciente con tres episodios de trombosis venosa profunda, dos de ellos en territorio proximal, más un episodio de tromboflebitis superficial. Para considerar que un paciente tiene alto riesgo de recurrencia debe tener >1 episodio de TVP proximal sin causa identificable, en nuestro caso únicamente tenemos uno. No obstante, en el grupo de personas con TVP recurrentes debido a factores de riesgo transitorios y menores, como en nuestro caso, se recomienda la anticoagulación indefinida siempre que el riesgo hemorrágico no sea alto¹⁷.

Uno de los principales problemas de cara a la anticoagulación indefinida en pacientes con TEV es estratificar el riesgo de sangrado. Existen herramientas disponibles para estimar este riesgo, como la puntuación HAS-BLED, propuesta originalmente para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular. Esta también ha sido validada para estimar el riesgo de sangrado durante los primeros seis meses en pacientes con TEV, sin embargo, no en tratamiento de duración prolongada. La única puntuación estudiada en pacientes con TEV es la llamada VTE-BLEED, en el ensayo RE-COVER, realizado con pacientes anticoagulados con dabigatrán, por lo que esta parece la mejor opción para estratificar el riesgo de sangrado en estos pacientes¹⁸.

Nuestro paciente en concreto, un varón menor de 65 años, con función renal y hepática normal, sin antecedentes de hemorragia importante, sin alteraciones analíticas y sin medicación predisponente a sangrado, cumple criterios en varias escalas para asumir un riesgo de hemorragia bajo o muy bajo, por lo que parece razonable anticoagular a dosis terapéuticas indefinidamente. Antes de iniciar el tratamiento debemos descartar que padezca una trombofilia hereditaria que nos pudiera modificar la elección del agente anticoagulante. Tener o no tener una trombofilia hereditaria en nuestro caso no cambiaría la duración del tratamiento puesto que hemos visto que los eventos trombóticos han sucedido con factores de riesgo menores transitorios e incluso sin claro desencadenante, por tanto, el riesgo de recurrencia seguiría siendo muy alto, aunque no se detectara trombofilia hereditaria mayor subyacente. En trombofilias de “menor riesgo” como heterocigotos del FV Leiden o mutación del gen de la protrombina, parece que los principales factores que impulsan la recurrencia del evento son similares a los que no padecen la trombofilia hereditaria, por lo que no repercutiría en la duración del tratamiento¹⁹.

Las opciones farmacológicas para la anticoagulación a largo plazo son los anticoagulantes orales directos (ACOD), los antivitaminas K, heparina de bajo peso molecular y fondaparinux. En líneas generales se prefieren los ACOD debido a la no inferioridad respecto a los otros tratamientos y su mayor comodidad dada la posología y la ausencia de necesidad de controles periódicos de INR. No obstante, se debe individualizar a cada paciente en función de sus características médicas y preferencias personales.



ABORDAJE DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA. REVISIÓN DE UN CASO COMPLEJO

04

FACTOR DETERMINANTE	FÁRMACO PREFERIDO	ACLARACIONES
Cáncer	HBPM, inhibidores del factor Xa	Más aún si: recién diagnosticado, TEV extenso, cáncer metastásico, muy sintomático; vómitos.
Posología	rivaroxabán; edoxabán; AVK	
Enfermedad hepática, coagulopatía	HBPM	Los ACOD están contraindicados si el INR aumenta debido a una enfermedad hepática; Los AVK son difíciles de controlar y el INR puede no reflejar el efecto antitrombótico.
Enfermedad renal con aclaramiento de creatinina <30 mL/min	AVK	DOAC y LMWH contraindicados con insuficiencia renal grave. Sin embargo, la dosificación de algunos DOAC se puede ajustar renalmente, aunque el ajuste varía con los diferentes niveles de insuficiencia renal según el DOAC.
Arteriopatía coronaria	AVK, rivaroxabán, apixabán, edoxabán	Los eventos en las arterias coronarias parecen ocurrir más a menudo con dabigatrán que con AVK. Esto no se ha visto con los otros ACOD.
Antecedentes de hemorragia intestinal. Dispepsia.	AVK, apixabán	Dabigatrán aumentó la dispepsia. Dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán pueden asociarse con más hemorragia gastrointestinal que los AVK.
Antídoto	AVK, HNF, ACOD	Los agentes de reversión para DOACS pueden no estar disponibles universalmente.
Precio	AVK	ACOD no financiados para uso en TEV en España.

Tabla 1. Orientación para la selección del agente terapéutico ideal. Tabla modificada de UpToDate.

Se recomienda seguimiento periódico, al menos anualmente, en busca de recurrencias, adecuación del control terapéutico, desarrollo de complicaciones o contraindicación para la anticoagulación, cambios en el riesgo de hemorragia, así como cambios en la preferencia del agente²⁰.

Conclusiones

El Síndrome de Klipper Trenaunay es un trastorno congénito raro caracterizado por manchas vasculares cutáneas, malformaciones venosas e hipertrofia ósea y/o de tejidos blandos, pudiendo asociar anomalías linfáticas. Su diagnóstico es principalmente clínico y su tratamiento se basa en terapia de apoyo sintomática y en la prevención y tratamiento de posibles complicaciones.

La elección del agente anticoagulante para la trombosis venosa profunda debe ser individualizada y adaptada a las características generales y preferencias personales de cada paciente.

La duración del tratamiento debe decidirse evaluando tanto el riesgo de recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación como el riesgo de sangrado en caso de mantenerla. En aquellos pacientes que se decida una anticoagulación indefinida, se debe reevaluar periódicamente su indicación, desarrollo de complicaciones, cambios en el riesgo de sangrado, así como cambios en las preferencias del paciente.

La única escala para estratificar el riesgo de sangrado estudiada en casos de TEV es VTE – BLEED, no obstante, ni siquiera esta ha sido validada aún externamente. También sirve de apoyo



la conocida escala HAS – BLED.

Bibliografía:

1. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; 136:e203.
2. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol* 2016; 25:17.
3. Mazoyer E, Enjolras O, Bisdorff A, et al. Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients. *Arch Dermatol* 2008; 144:861.
4. Huiras EE, Barnes CJ, Eichenfield LF, et al. Pulmonary thromboembolism associated with Klippel-Trenaunay syndrome. *Pediatrics* 2005; 116:e596.
5. Cha SH, Romeo MA, Neutze JA. Visceral manifestations of Klippel-Trénaunay syndrome. *Radiographics* 2005; 25:1694.
6. Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, et al. Klippel-Trénaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:28.
7. Lee A, Driscoll D, Gloviczki P, et al. Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review. *Pediatrics* 2005; 115:744.
8. Expert Panel on Vascular Imaging, Obara P, McCool J, et al. ACR Appropriateness Criteria® Clinically Suspected Vascular Malformation of the Extremities. *J Am Coll Radiol* 2019; 16:S340.
9. Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM, et al. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics* 2011; 31:1321.
10. Gloviczki P, Driscoll DJ. Klippel-Trenaunay syndrome: current management. *Phlebology* 2007; 22:291.
11. Sabharwal S, Kumar A. Methods for assessing leg length discrepancy. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:2910.
12. Schoch JJ, Nguyen H, Schoch BS, et al. Orthopaedic diagnoses in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Child Orthop* 2019; 13:457.
13. Nguyen JT, Koerper MA, Hess CP, et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol* 2014; 31:556.
14. John PR. Klippel-Trenaunay Syndrome. *Tech Vasc Interv Radiol* 2019; 22:100634.
15. Cottrell CE, Bender NR, Zimmermann MT, et al. Somatic PIK3R1 variation as a cause of vascular malformations and overgrowth. *Genet Med* 2021; 23:1882.
16. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2:CD004982.
17. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:393.
18. Klok FA, Hösel V, Clemens A, et al. Predicción de eventos hemorrágicos en pacientes con tromboembolismo venoso en tratamiento anticoagulante estable. *Eur Respir J* 2016; 48:1369.
19. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293:2352.
20. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Terapia antitrombótica para la enfermedad de TEV: Terapia antitrombótica y prevención de la trombosis, 9.ª ed.: Directrices de práctica clínica basadas en la evidencia del American College of Chest Physicians. *Pecho* 2012; 141:e419S.



ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTE ONCOLÓGICO: UNA ASOCIACIÓN FRECUENTE

05

Dra. Fuentes Pulido, ML¹; Dra. Mateos Díaz, AM¹; Dra. González Hidalgo, V¹; Dr. Gallardo Pizarro, A¹.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.

Resumen

Los fenómenos trombóticos son muy frecuentes en la población oncológica debido a la variedad de factores de riesgo asociados a la propia enfermedad y su tratamiento. El abordaje terapéutico puede diferir de la población general, y del tipo de paciente con el que nos encontremos (ambulatorio u hospitalizado). Se presenta el caso de una mujer diagnosticada de un tumor de ovario, que presenta un trombo de forma secundaria junto con cuadro de anemia por pérdidas digestivas.

Descripción del caso

Mujer de 42 años con antecedentes personales de migrañas e hipotiroidismo primario autoinmune, en tratamiento con Levotiroxina 75 mg/día. Ex-fumadora desde hace 3 años, sin otros hábitos tóxicos. Realizaba revisiones ginecológicas anuales con citología vaginal reciente sin datos sugestivos de malignidad.

Acudió a consulta de Medicina Interna derivada por su médico de atención primaria por malestar general, acompañado de clínica de dispepsia, astenia, anorexia, pérdida de aproximadamente 5 Kg y anemia microcítica de 2 meses de evolución. Además refería molestias hipogástricas que describía como un peso en la zona perineal, con alternancia del hábito intestinal. En la valoración en consulta presentaba mal estado general, palidez cutáneo-mucosa y fiebre. Abdomen: blando, distendido, con molestias difusas a la palpación generalizada, timpanismo, sin signos de irritación peritoneal. Al tacto rectal se palpaba tumoración a punta de dedo, sin restos hemáticos. Resto de exploración anodina. Ante estos hallazgos y la sospecha de proceso neoplásico, fue ingresada para completar estudio.

En el estudio inicial destacaba anemia microcítica hipocrómica (Hemoglobina 8,7g/L; Volumen Corpuscular Medio 76 fL; Hemoglobina Corpuscular Media 23 pg) de aproximadamente dos meses de evolución.

Se realizó ecografía abdominal en la que se objetivó una masa pélvica retrovesical y retrouterina de 12 x 8 cm, sin poder determinar clara dependencia, junto con lesiones hepáticas sugerentes de metástasis, por lo que se realizó Tomografía Axial Computarizada (TAC) tóraco-abdomino-pélvico donde se visualizó una tumoración pélvica voluminosa mal delimitada, de aspecto heterogéneo con aparente dependencia de la unión recto-sigmoidea, dos lesiones focales hepáticas sospechosas de metástasis, numerosas adenopatías retroperitoneales y adenopatías de la cadena ilíaca de aspecto patológico. Así mismo, se describía un defecto de repleción central localizado en la vena ilíaca común izquierda, sugerente de trombosis (Figura 1).

Los marcadores tumorales: antígeno de cáncer (CA) 125 y Proteína Epididimal Humana 4 resultaron elevados. CA 19.9 y Antígeno Carcioembrionario normales.

Se realizó colonoscopia con toma de biopsias de la masa con resultado anatomopatológico compatible con infiltración de mucosa colorrectal por carcinoma de probable origen ginecológico.

Ante el hallazgo de trombosis de vena ilíaca izquierda se inició anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Posteriormente presentó anemia progresiva y sangrado rectal por infiltración tumoral con necesidad de transfusiones sanguíneas en varias ocasiones.

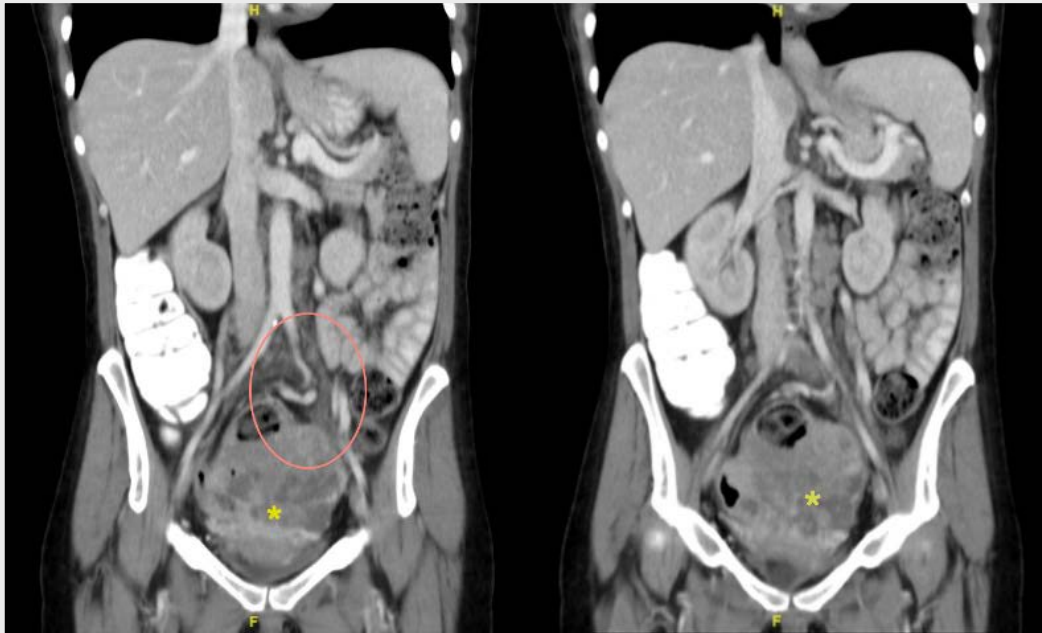


Figura 1. Cortes coronales de TAC abdominal donde se visualiza masa pélvica (*) y trombo en vena ilíaca izquierda (círculo rojo).

Ante la indicación de anticoagulación por trombosis en la vena ilíaca y la importante anemia secundaria a los sangrados digestivos, se contactó con el servicio de radiología intervencionista para la colocación de un filtro de vena cava inferior (Figura 2).

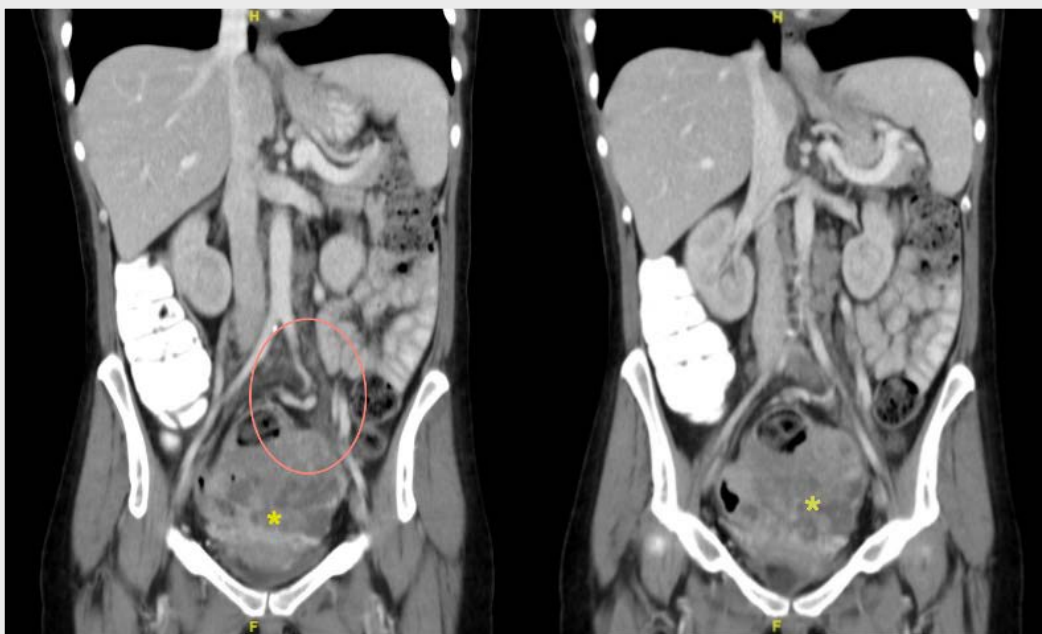


Figura 2. Corte coronal (a) y sagital (b) donde se visualiza la masa pélvica (*), filtro en vena cava a nivel infrarrenal (Círculo verde).

Discusión

La asociación entre la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y el cáncer data de 1865, cuando Armand Trousseau la describió de una manera más detallada, dándole el nombre de Síndrome de Trousseau, el cual es considerado como una entidad paraneoplásica en la que hay una activación sistémica de la coagulación¹.



ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTE ONCOLÓGICO: UNA ASOCIACIÓN FRECUENTE

05

La ETV es una complicación frecuente en los pacientes oncológicos, siendo una de las principales causas de mortalidad entre estos y en ocasiones la primera manifestación de una neoplasia oculta subyacente. Alrededor del 20% de los casos de ETV se dan en estos pacientes, los cuales presentan un riesgo más elevado de fenómenos trombóticos que la población general, así como un mayor riesgo de recurrencias de éstos. Las manifestaciones más frecuentes son la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), aunque también es posible la afectación de otros territorios venosos².

La ETV presenta una notable repercusión clínica y evolutiva en estos pacientes, empeorando su pronóstico y morbimortalidad, lo que hace necesario un adecuado tratamiento anticoagulante a largo plazo, cuya duración va a depender de la patología de base y de los factores de riesgo asociados a ETV del paciente, pudiendo llegar a ser indefinido.

En la fisiopatología de la trombosis venosa asociada al cáncer (TVAC), participan los componentes de la tríada de Virchow: disfunción endotelial, estasis del flujo sanguíneo y aumento de los factores procoagulantes (activación y agregación plaquetarias, la disminución de los factores anticoagulantes y fibrinolíticos)^{3,4,5}.

Existen factores de riesgo (FR) que se asocian a una mayor probabilidad de fenómenos trombóticos. Dentro de ellos encontramos, por un lado los dependientes del paciente como son la edad avanzada, el sexo femenino, la obesidad, el consumo de tabaco, la raza negra, las comorbilidades asociadas, los antecedentes de enfermedades tromboembólicas y la existencia de trombofilias. Por otro lado, los dependientes del tumor, como son la localización, el estadio avanzado, el momento del diagnóstico, el subtipo histológico (los tumores sólidos con más riesgo trombótico son los cánceres de páncreas, estómago, cerebro, riñón, útero, pulmón y ovario como es el caso de nuestra paciente. Mientras que entre las neoplasias hematológicas destacan el mieloma, el linfoma y la leucemia aguda) y la existencia de metástasis⁵. Finalmente encontramos los dependientes del tratamiento, como son el empleo de quimioterapia (que por sí solo ya produce un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso mayor que la población general), el antecedente de cirugía mayor reciente o la presencia de un catéter venoso central. Tanto el uso de ciertos citostáticos, como el de hormonoterapia pueden conllevar un mayor riesgo trombótico. Debido a la existencia de todos estos FR, cada vez cobra más importancia la identificación de aquellos pacientes con un riesgo más elevado de ETV utilizando escalas predictivas.

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo de recurrencia de trombosis de hasta 3 veces superior a la población general. Esta complicación trombótica puede condicionar el tratamiento oncológico e implicar hospitalizaciones frecuentes, lo que da importancia a su prevención. Los pacientes hospitalizados, al presentar mayor morbilidad y riesgo de trombosis precisan trombopprofilaxis primaria con HBPM. La trombopprofilaxis ambulatoria en pacientes en tratamiento con quimioterapia no está indicada, salvo que tengan otros factores que condicionen un alto riesgo trombótico y siempre que no existan FR significativos de sangrado y/o interacciones farmacológicas. En los enfermos que van a ser sometidos a cirugía oncológica, la trombopprofilaxis debería iniciarse 7-10 días antes de la cirugía prolongándose posteriormente hasta 4 semanas en caso de cirugías mayores. La profilaxis farmacológica no se recomienda de rutina en pacientes portadores de catéteres venosos centrales⁷.



Los primeros estudios relacionados con el tratamiento de la ETV asociada al cáncer con los nuevos anticoagulantes de acción directa (ACOD) comenzaron a realizarse a principios del siglo XXI. A partir de aquí destacan cuatro ensayos clínicos aleatorizados en fase III con ACOD, tanto en fase aguda como a largo plazo de la ETV. Estos concluyen que los ACOD (apixabán, edoxabán y rivaroxaban), presentan mayor eficacia respecto a dalteparina^{8,9}, disminuyendo los eventos recurrentes, con una seguridad similar con respecto a las hemorragias mayores y la mortalidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los ACOD tienen mayor riesgo de hemorragias clínicamente relevantes. Así mismo destacan que estas hemorragias son más frecuentes en los cánceres gastrointestinales y urológicos. Respecto a los fármacos que se pueden usar, se señala a apixabán como el que mejor perfil de seguridad tiene. De la misma forma, se han desarrollado guías de práctica clínica específicas que recomiendan los ACOD como una alternativa aceptable a la HBPM para pacientes con ETV asociada a cáncer, salvo en los gastrointestinales o en caso de antecedentes de hemorragia digestiva⁹.

Los ACOD están revolucionando el tratamiento de la ETV en la población general y la oncológica en particular.

Existen alternativas terapéuticas como el filtro de Vena Cava (FVC)^{10,11}, que sería útil en los casos en los que la anticoagulación se encuentre contraindicada, en nuestro caso por repercusión analítica y hemodinámica secundaria al sangrado digestivo. Sin embargo, hay que hacer una valoración individualizada del tratamiento, en función de las características del paciente, ya que se trata de una técnica no exenta de complicaciones.

Conclusión

La anticoagulación en pacientes con trombosis asociada al cáncer constituye un importante desafío terapéutico, dada la dificultad para mantener un adecuado equilibrio entre el riesgo trombótico y hemorrágico. Por lo que es importante individualizar la actitud terapéutica de estos pacientes.

Bibliografía:

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clin Med Hotel Paris. 1865;3:654-712.
2. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2013;2013(1):684-91.
3. Ortega Soto I, Román Álvarez MT. Hemostasia y Trombosis en la práctica clínica [Internet]. ERGON, editor. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2018.
4. González Porras, JR. – Páramo Fernández, J. A. – Mateo Arranz J. Hemostasia y trombosis. Manual práctico. [Internet]. ARÁN EDICIONES, editor. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2018.
5. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. Thromb Res. 2013;131(Suppl 1):S59-S62.
6. Portillo Sánchez J. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer. Revista Clínica Española [Internet]. Junio de 2020.
7. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AY, Arcelus JL, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 10 de febrero de 2020.
8. Lozano Sánchez FS, Velasco Hernández P, Zarco Castillo J, Salvador Calvo R. Los anticoagulantes orales directos en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer. Evidencias y recomendaciones. Angiología 2022;74(2):51-65.
9. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. J Thromb Haemost 2015;13(6):1028-35.
10. Teivelis MP, Schettini IH, Pignataro BS, Zottele Bomfim GA, Centofanti G, Fonseca IY, et al. Inferior Vena Cava Filter in Cancer Patients: On Whom Should We Be Placing Them? Annals of Vascular Surgery [Internet]. Septiembre de 2020.
11. Leiderman DB, Zerati AE, Vieira Mariz MP, Wolosker N, Puech-Leão P, De Luccia N. The Need for a Vena Cava Filter in Oncological Patients with Acute Venous Thrombosis: A Marker of a Worse Prognosis. Annals of Vascular Surgery [Internet]. Octubre de 2019.



LA OBESIDAD Y LA FIBRILACIÓN AURICULAR: UNA CUESTIÓN DE PESO.

06

Dra. González González, P; Dra. Carretero Gómez, J; Dr. Gallardo Sánchez, JD; Dra. Córdoba Bueno, S.
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz.

Resumen

La fibrilación auricular es la arritmia más prevalente a nivel mundial. Este aumento en su prevalencia está asociado al envejecimiento de la población (19,6% entre los 80-85 años y hasta un 24,2% en mayores de 85 años) y a otras comorbilidades como la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca o la obesidad. La obesidad ha alcanzado cifras de pandemia a nivel mundial. En Europa uno de cada cuatro adultos padece obesidad y en España, el 23% de la población adulta es obesa.

Presentamos el caso de una mujer de 52 años de edad que acude a urgencias por sensación de palpitaciones sin otros síntomas, detectándose una fibrilación auricular indeterminada junto con elevación de los reactantes de fase aguda y Troponina T.

El objetivo de nuestro caso es poner el foco en el papel de la obesidad en la aparición de la Fibrilación auricular, principalmente debido al depósito de tejido adiposo a nivel epicárdico asociado a su bajo grado de inflamación. La ausencia de ensayos clínicos en esta población nos obliga a plantearnos la siguiente pregunta: ¿cuál es el mejor tratamiento anticoagulante para las personas con obesidad?.

Presentación del caso

Mujer de 52 años de edad, con antecedentes personales de Hipertensión arterial (HTA), Obesidad Grado III o Mórbida y Enfermedad renal crónica (ERC) estadio IIIb (secundaria a ambas). Acude a urgencias por sensación de palpitaciones de dos horas de evolución que se iniciaron en reposo junto con molestias a nivel centrotorácico de características opresivas y sin irradiación. Sin otros signos y síntomas acompañantes. En la exploración física, la frecuencia cardíaca era de 83 lpm y la saturación de oxígeno basal de 98%. Las cifras de tensión arterial estaban mínimamente elevadas (145/110 mmHg). El resto era normal. La analítica mostró una anemia normocítica con una hemoglobina (Hb) de 11.6 g/dL, y un volumen corpuscular medio (VCM) de 92.3 fl y un fibrinógeno de 818 mg/dL. En cuanto a la función renal, la urea era de 65 mg/dL, el filtrado glomerular (FG) 37 mL/min/1.73 m² (CKD-EPI), la creatinina de 1,57 mg/dL y la Troponina T ultrasensible de 15.19 ng/mL. El electrocardiograma (ECG) confirmó la fibrilación auricular (FA) a 138 lpm, con un eje izquierdo, QRS estrecho y sin otras alteraciones agudas de la repolarización. Se realiza el diagnóstico de FA de cronología incierta. La paciente presenta un CHADVASC de 2 (HTA, mujer), se inicia anticoagulación con Apixabán (5 mg/12 horas) y se deriva a consultas externas de cardiología.

Desarrollo del caso

En la Consulta de Cardiología la paciente se encuentra asintomática. El ECG muestra un ritmo sinusal a 66 lpm, y el ecocardiograma transtorácico (ETT) mostró una aurícula izquierda ligeramente dilatada sin otros datos de cardiopatía estructural. Persistía la anemia normocítica (Hb de 11.1 g/dL, VCM 91.2 fl), junto a patrón de citólisis y colestasis (GOT 64 UI/L, GPT 75 UI/L, GGT 78 UI/L, Fosfatasa Alcalina 336 UI/L) en probable relación con esteatosis, así como elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular 105 mm/h,



Ferritina 261 ng/mL y Proteína C reactiva 29.9 mg/dL). Con el diagnóstico de FA paroxística se añade Bisoprolol y se mantiene la anticoagulación. La paciente estaba en seguimiento en consultas de obesidad de medicina interna con una pérdida ponderal de 7,6 Kg.

Discusión y conclusiones

La fibrilación auricular es la arritmia más prevalente a nivel mundial y es el principal motivo de anticoagulación. Se estima que afecta a más de 43 millones de personas en el mundo, siendo más frecuente en los países desarrollados¹. En España, según el estudio OFRECE, la prevalencia es del 4,4% en pacientes mayores de 40 años². Este aumento es atribuible a una mejora en la detección de FA silente, al envejecimiento de la población y a otras comorbilidades que favorecen su aparición como la HTA, la IC y la obesidad, entre otras.

La obesidad es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Esto, sumado al riesgo de ictus isquémico que confiere la FA, hace que estos pacientes sean especialmente susceptibles de sufrir complicaciones tromboembólicas. En España, según el estudio ENPE (Estudio nutricional de la Población Española), la prevalencia de obesidad es del 21,6%, representando los pacientes con obesidad grado III el 1,6%. En consultas de medicina interna, su prevalencia es del 23,6%^{3,4}. La American Heart Association (AHA) destaca a la obesidad como un factor crítico culpable de las enfermedades cardiovasculares, incluida la FA. La obesidad induce una miocardiopatía auricular que proporciona el sustrato vulnerable para la evolución de la FA, junto con el agravamiento del estado procoagulante. El hilo conductor que vincula la adiposidad, la trombosis y la remodelación auricular proarrítmica es la inflamación. En particular, el remodelado inflamatorio y metabólico del depósito de grasa epicárdica es considerado cada vez más como el factor determinante de la FA y las trombosis provocadas por la obesidad⁵.

El uso de los nuevos anticoagulantes de acción directa (NACOD) ha reemplazado gradualmente a la warfarina para la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). La dosificación fija sin necesidad de un control regular y su mejor perfil en cuanto a seguridad y eficacia, los sitúan en los fármacos de primera elección. En 2016, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia sugirió evitar el uso de NACOD en pacientes con obesidad mórbida a menos que se realice una monitorización estrecha. En 2018, la European Heart Rhythm Association recomendó el uso de antagonistas de la vitamina K preferentemente sobre los NACOD en pacientes con IMC ≥ 40 kg/m² o peso corporal > 120 kg⁶.

Sin embargo, el panorama de la anticoagulación de la FA en personas con obesidad ha cambiado en los últimos años gracias a estudios como el de la Universidad de Pittsburgh o el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48^{6,7}. El estudio de Pittsburgh demostró que la incidencia de sangrados mayores fue estadísticamente menor con el uso de NACOD para todos los grupos de IMC. La incidencia de accidente cerebrovascular isquémico fue menor con los NACOD ($p < 0.001$) excepto para los grupos extremos, 1 y 4 (bajo peso y obesidad grado III respectivamente) ($p = 0.3$); el menor riesgo de ictus hemorrágico y mortalidad por todas las causas fueron así mismo estadísticamente significativo en todas las categorías de IMC excepto en el grupo de bajo peso (Grupo 1) [0.79 (0.17-3.57, $p = 0.80$)], [0.9 (0.68-1.18, $p = 0.4$)] (Figura 1).



LA OBESIDAD Y LA FIBRILACIÓN AURICULAR: UNA CUESTIÓN DE PESO.

06

	Unadjusted HR (95% CI) for DOAC (vs. Warfarin)	p Value	Adjusted HR (95% CI)* for DOAC (vs. Warfarin)	p Value†
Ischemic stroke				
Group 1	0.59 (0.20–1.73)	0.30	0.73 (0.63–0.85)‡	<0.001
Group 2	0.72 (0.62–0.84)	<0.001	0.75 (0.64–0.87)§	<0.001
Group 3	0.72 (0.61–0.83)	<0.001	0.75 (0.65–0.88)¶	<0.001
Group 4	0.79 (0.52–1.20)	0.30	0.75 (0.64–0.87)#	<0.001
Significant bleeding events				
Group 1	0.37 (0.17–0.80)	0.01	0.42 (0.19–0.92)**	0.03
Group 2	0.74 (0.65–0.84)	<0.001	0.41 (0.19–0.89)††	0.02
Group 3	0.72 (0.62–0.83)	<0.001	0.45 (0.20–1.0) ‡‡	0.05
Group 4	0.64 (0.48–0.85)	0.002	0.43 (0.20–0.94)§§	0.03
All-cause mortality				
Group 1	0.90 (0.68–1.18)	0.40	0.90 (0.68–1.19)	0.50
Group 2	0.62 (0.58–0.65)	<0.001	0.70 (0.66–0.75)	<0.001
Group 3	0.61 (0.56–0.66)	<0.001	0.65 (0.60–0.71)	<0.001
Group 4	0.60 (0.51–0.70)	<0.001	0.66 (0.56–0.77)	<0.001
Hemorrhagic stroke				
Group 1	0.79 (0.17–3.57)	0.80	—	—
Group 2	0.49 (0.38–0.63)	<0.001	0.49 (0.38–0.63)	<0.001
Group 3	0.57 (0.41–0.79)	<0.001	0.51 (0.39–0.66)	<0.001
Group 4	0.29 (0.14–0.64)	0.002	0.51 (0.40–0.66)	<0.001

Figura 1. HRs With DOAC Use (vs. Warfarin Use) for Each of the Study Outcomes Using Univariable and Multivariable Cox Proportional Hazards Analyses, Stratified by the BMI Groups. Adapted from Jacc: Clinical Electrophysiology: Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients Across Different Body Mass Index Categories by Amr F. Barakat et al, VOL. 7, NO. 5, 649–58 mayo 2021. By the American College Of Cardiology Foundation published by Elsevier.

Estos resultados ponen nuevamente de manifiesto el controvertido concepto de la “paradoja de la obesidad”. Un IMC más alto en varones se asoció de forma independiente con un menor riesgo ajustado de accidente cerebrovascular y de muerte. Mientras que en las mujeres a medida que aumenta el IMC, aumenta significativamente el riesgo de sangrado.



Es decir, la relación entre el IMC y los resultados varió según el sexo pero no por categorías de IMC⁷. Las personas con obesidad reciben menos tratamientos en general porque su atención está sesgada y estigmatizada por el hecho de ser obesos. La paradoja de la obesidad en la enfermedad cardiovascular y la IC está más en relación con la cantidad de masa muscular y el fitness cardiorrespiratorio del paciente.

Teniendo en consideración las alteraciones de la farmacocinética en personas con IMC elevado, los NACOD con una baja vida media, una elevada unión a proteínas y una eliminación renal limitada son los que menos probablemente se vean afectados por el peso. Pero estas suposiciones deben ser validadas y puestas en contexto con el conjunto de la literatura sobre los NACOD en pacientes con alto IMC en su conjunto.

De los cuatro NACOD disponibles (apixabán, rivaroxabán, edoxabán y dabigatrán), disponemos actualmente de datos en obesidad de rivaroxabán, apixabán o edoxabán. Según los mismos, la anticoagulación de personas con peso corporal > 120 Kg o IMC > 40 Kg/m² con cualquiera de los tres mantiene una eficacia y seguridad similares a las que se esperaría en pacientes con normopeso⁸.

Como conclusión, podemos decir que en la era de la medicina de precisión, la estrategia de anticoagulación de las personas con obesidad no está bien definida. Los NACOD, debido a la no necesidad de restricciones dietéticas, el no requerir ajuste de dosis ni control de los niveles del fármaco así como el menor riesgo de sangrados hacen que sean los fármacos de elección *a priori* frente a la warfarina a la hora de anticoagular a estos pacientes. Sin embargo, su seguridad y la eficacia no están bien definidas en la población con obesidad mórbida y por tanto, existe la preocupación de que los regímenes de dosificación fija puedan conducir a una infra-anticoagulación en este grupo de pacientes. Son necesarios estudios específicamente orientados a esta población especial.

Bibliografía:

1. Navarro-Almenzar B, Cerezo-Manchado JJ, García-Candel F. Real life behaviour of direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and morbid obesity. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021; 37 (100913):100913. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100913.
2. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*.2014; 67:259-6. doi: 10.1016/j.recesp.2013.07.015.
3. Carretero Gómez J, Arévalo Llorido JC, Gómez Huelgas R, et al. Prevalence of obesity according to Edmonton staging in the Internal Medicine consultations. Results of the OBEMI study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2017; 217: 71-8. English, Spanish. doi:10.1016/j.rce.2016.11.003. Epub 2016 Dec 9.
4. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, et al. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016; 69: 579-87. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2016.02.009. Epub 2016 Apr 26.
5. Fender AC, Gawalko M, Dobrev D. Direct oral anticoagulation and severe obesity-One size fits all? *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021;37 (100923): 100923.doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100923.
6. Barakat AF, Jain S, Masri A, et al. Outcomes of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients across different body mass index categories. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:649-58.doi 10.1016/j.jacep.2021.02.002.
7. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2019; 40: 1541-50.DOI: 0.1093/eurheartj/ehy861.
8. Sebaaly J, Kelley D et al. Direct Oral Anticoagulants in Obesity: An Updated Literature Review. *Ann Pharmacother*.2020;54; 144-58 doi. org/10.1177/10600280209235584.



HEMATOMA ESPONTÁNEO DE PARED ABDOMINAL EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARSCoV2 Y EN TRATAMIENTO CON ACENOCUMAROL.

07

Dra. Domínguez Pinilla, N¹; Dra. Zapata Mateos, MS²; Dra. Aguirado Sánchez, RM³; Dra. Moya Ramírez, L⁴.

¹Residente de segundo año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. ²Adjunto facultativo supervisor de Medicina Interna. Hospital de Mérida.

³Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. ⁴Residente de quinto año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. Badajoz.

Resumen

Se presenta el caso de un hematoma espontáneo de la pared abdominal (HEPA) en relación con accesos de tos secundarios a infección por SARS-CoV2 en paciente anticoagulada con acenocumarol por fibrilación auricular permanente con datos de sobredosificación y mal control del tiempo en rango terapéutico (TRT).

Presentación del caso

Mujer de 83 años con alergia a enoxaparina y fraxiparina (tolera fondaparinux). Con antecedentes personales de hipertensión arterial, fibrilación auricular crónica, portadora de marcapasos definitivo por bloqueo auriculo-ventricular completo. Cardiopatía isquémica. Hipertrofia ventricular izquierda moderada-severa septal. Disnea clase funcional II de la NYHA. Situación basal: independiente para las actividades básicas de la vida diaria, no deterioro cognitivo, vive sola en domicilio. Vacunada frente al virus SARSCoV2 con tres dosis. Como tratamiento habitual tomaba omeprazol, ramipril, furosemida, acenocumarol y nevigolol.

Acude por tos intensa de 4 días de evolución con escasa expectoración, disnea de mínimos esfuerzos y edemas en extremidades inferiores. Sin dolor torácico, fiebre, ni recorte de diuresis. La exploración física destacaba el regular estado general, consciente y orientada, bien hidratada y perfundida, normocoloreada. TA 140/90 mmHg, 28 rpm, saturación de oxígeno 95% con FiO₂ 21%. Auscultación cardio-pulmonar, taquicárdica a unos 110 lpm con crepitantes bibasales hasta campos medios. Abdomen blando depresible, no doloroso, no signos de irritación peritoneal, no masas ni megalias, ruidos hidroaéreos presentes. Extremidades inferiores edemas con fóvea infragenianos bilaterales sin signos de trombosis venosa profunda.

Como pruebas complementaria a su ingreso destaca una analítica con hemoglobina 11,1 g/dL, leucocitos 6.39x10⁹/L, plaquetas normales, índice normalización de ratio (INR) 2,07, creatinina 1,12 mg/dL, urea 51 mg/dL, iones sodio y potasio normales.

En la radiografía de tórax cardiomegalia, hilios engrosados, infiltrados alveolo-intersticiales bibasales sin derrame pleural.

Se realizó PCR para detección del virus SARSCoV2, siendo positiva por lo que se decide ingreso hospitalario para ver evolución.

Desarrollo del caso

A las 48 horas del ingreso, la paciente comienza con sudoración profusa fría y fuerte dolor en zona de mesogastrio y flanco derecho, no irradiado, palpándose a la exploración lesión dolorosa de unos 3x4 cm en hemiabdomen derecho, acompañado de cifras tensionales en torno a 110/70 mmHg, por lo que se solicita analítica de control con datos de hemoglobina 8,7 mg/dL, urea 92 mg/dL, creatinina 1,18 mg/dL e INR 7,48.



Figura 1. Corte coronal del hematoma de pared abdominal derecha.



Figura 2. Corte transversal de hematoma de pared abdominal derecha.

Ante la sospecha de complicación abdominal aguda se solicita ecografía-TAC de abdomen con hallazgos de hematoma espontáneo en la pared abdominal anterior derecha (Figura 1 y 2) que compromete los rectos y músculos oblicuos, heterogéneo por sangrado en diferentes fases evolutivas y con signos de sangrado activo de posible origen arterial.

La paciente estaba anticoagulada con acenocumarol por sus alergias a diferentes heparinas de bajo peso molecular, pero dado el evento actual del HEPA, en posible relación con la tos intensa, se suspende anticoagulación y se inicia tratamiento con vitamina K y complejo de protrombina humano, además de transfusión de dos concentrados de hemáties. Se comenta el caso con Radiología Intervencionista y Cirugía general pero dada la estabilidad clínica de la paciente se continúa con tratamiento conservador repitiendo el TAC a las 24 horas. En dicho Angio-TAC de control se objetiva la ausencia de realces que sugieran focos de sangrado. Estabilidad en general del tamaño y morfología del hematoma.

Se inicia en planta tratamiento con fondaparinux a dosis de 7,5 mg cada 24 horas, sin empeoramiento clínico, con mejoría progresiva de cifras de hemoglobina y urea por lo que se procede a alta hospitalaria. Se cita a la paciente en consultas al mes, con TAC de control donde se observa resolución parcial del hematoma de recto abdominal derecho.

La paciente expresa su deseo de volver a la anticoagulación oral, por presentar múltiples hematomas subcutáneos superficiales abdominales, secundarios a la administración de fondaparinux. Dado el evento hospitalario de sobredosificación de acenocumarol con TRT<65%, se decide iniciar apixaban a dosis de 5 mg cada 12 horas con buena evolución posterior. Continuando con disminución del tamaño del hematoma y sin signos de re-sangrado.



HEMATOMA ESPONTÁNEO DE PARED ABDOMINAL EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARSCoV2 Y EN TRATAMIENTO CON ACENOCUMAROL.

07

Discusión

Los hematomas abdominales espontáneos son raros, asociándose la mayoría con traumatismos abdominales y anticoagulación¹, siendo además un factor de riesgo importante la edad avanzada de los pacientes. En los pacientes con infección por SARSCoV2 se ha objetivado un riesgo superior de padecer enfermedad tromboembólica. Hay varios factores susceptibles a explicarlo como la respuesta inflamatoria exagerada que produce, la hipoxia, la coagulación intravascular diseminada o la inmovilización a la que están sometidos los pacientes durante el ingreso y el aislamiento en domicilio. Además hay estudios recientes que muestran la necesidad de anticoagulación a dosis terapéuticas en pacientes con SARSCoV2 pero sigue siendo un asunto muy controvertido en los que no hay nada estadísticamente significativo². En nuestra práctica clínica se ha decidido anticoagulación a dosis profilácticas o a dosis intermedias de HBPM.

En nuestro caso, la paciente estaba previamente anticoagulada con acenocumarol por FA permanente, a su ingreso se decidió cambio a HBPM a dosis terapéuticas con Fondaparinux debido a las alergias que padecía la paciente. Está en estudio por la Sociedad Española de Cardiología la evidencia de no cambiar a HBPM a pacientes con infección por SARSCoV2 que estén previamente con anticoagulación oral y permanezcan estables y además, que no tomen ningún fármaco susceptible a tener interacción. A pesar de ello, el uso de HBPM no está exento de riesgos, ya que una de las complicaciones más frecuentes son los hematomas y sobre todo, localizados a nivel de la pared abdominal⁴.

Aún así, no hay todavía nada claro acerca del manejo del riesgo de enfermedad tromboembólica asociada a infección por SARS-CoV2, ya que la evidencia se basa en estudios observacionales y no hay ensayos clínicos con significación evidente⁴. El diagnóstico de HEPA debe sospecharse en pacientes que presenten dolor o masa abdominal palpable, especialmente si están anticoagulados, son de sexo femenino, edad avanzada o presentan además tos⁵. Se localizan con mayor frecuencia sobre el músculo recto del abdomen del lado derecho e infraumbilical⁶. Se han descrito varios signos que permiten sospechar durante la exploración física su presencia: signo de Fothergill (positivo cuando la contracción del abdomen hace evidente una masa en la línea media menos móvil), signo de Laffont (presencia de equimosis sobre la masa), signo de Nadeu (dolor abdominal por la elevación del miembro inferior o de la cabeza) o el signo de Carnett (positivo cuando aumenta el dolor con el cambio de decúbito supino a sedestación)⁷. Un diagnóstico precoz (TC abdominal de elección como prueba de imagen) es importante para evitar complicaciones y mejorar el manejo de los pacientes. Esta complicación hemorrágica es más frecuente en pacientes tratados con acenocumarol y que presentan rango supratrapéutico^{1,2}. Se ha postulado un origen microvascular difuso como resultado del daño causado en la capa íntima de los vasos por la arterioesclerosis o que algunos anticoagulantes inducen microangiopatía, esto podría indicar que inducen una cierta labilidad de la pared vascular. Es posible que la coincidencia con otro factor desencadenante (como aumento de presión abdominal producida por la tos) pueda causar la rotura vascular y el hematoma⁸. En la mayor parte de los casos, tal y como se había descrito en revisiones previas, es suficiente un tratamiento conservador. Aunque la evolución suele ser buena, hay que tener en cuenta que los HEPAs son una entidad potencialmente mortal. Una vez estabilizado el paciente, parece seguro reiniciar la anticoagulación en pacientes con alto riesgo tromboembólico⁷.



Hay un alto porcentaje de pacientes anticoagulados con acenocumarol con sobredosificación, por lo que se debe insistir en la recomendación de controlar de forma estrecha las dosis de acenocumarol para evitar complicaciones hemorrágicas y, en pacientes con INR lábil o elevado riesgo de sangrado, plantear otras alternativas terapéuticas como los anticoagulantes de acción directa. El efecto del tratamiento anticoagulante sobre la enfermedad se circunscribe al uso de acenocumarol y de las HBPM, ya que en la mayoría de estudio de serie decasos ningún paciente recibía tratamiento con anticoagulantes de acción directa, a pesar de que estos fármacos ya estaban disponibles para su uso⁹.

Conclusiones

El HEPA asociado a la terapia anticoagulante oral es un proceso muy poco frecuente. Se puede sospechar en todo paciente con dolor abdominal agudo en tratamiento con dichos fármacos, llegando a su diagnóstico en base a la sospecha clínica apoyada por estudios de imagen. El tratamiento de elección suele ser tratamiento conservador y únicamente se usaría el tratamiento quirúrgico en pacientes y casos aislados con complicaciones graves. El tratamiento anticoagulante se debe iniciar de nuevo tras la estabilización del paciente y siempre y cuando persiste el motivo por el que se prescribió. Teniendo en cuenta el riesgo-beneficio de los distintos medicamentos y principios activos en el paciente anciano frágil.

Bibliografía:

1. Hatjipetrou A, Anyfantakis D, Kastanakis M. Rectus sheath hematoma: a review of the literature. *Int J Surg* 2015; 13: 267-271.
2. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. Consultado el 9 de mayo de 2020.
3. Cherry WB, Mueller PS. Rectus sheath hematoma: review of 126 cases at a single institution. *Medicine* 2006;85: 105-110. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000216818.13067.5a>.
4. Çolakoglu MK, Özdemir A, Kalcan S, Demir A, Demiral G, Pergel A. Spontaneous abdomen and abdominal wall hematomas due to anticoagulant/antiplatelet use: Surgeons' perspective in a single center. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2020; 26: 50-54. <https://dx.doi.org/10.14744/tjtes.2019.32485>.
5. L.López-Delgado¹, J. Andreescu Yagüe², C. Baldeón Conde¹, I. Sanlés González¹, H. Molina Llorente¹, A. Cuesta Marín¹, J. Riancho Moral¹ y C. Valero V-183—Hematoma espontáneo de la pared abdominal. Una complicación creciente en pacientes ingresados en Medicina Interna. *Rev Clin Esp*. 2017;217(Espec Congr):1390.
6. G. Galyfos, G. Karantzikos, K. Palogos, A. Sianou, K. Filis, N. Kavouras. Spontaneous rectus sheath hematoma in the elderly: An unusual case and update on proper management. *Case Rep Emerg Med.*, 67 (2014), pp. 5-678.
7. A. Luhmann, E.V. Williams. Rectus sheath hematoma: A series of unfortunate events. *World J Surg.*, 30 (2006), pp. 2050-2055.
8. O. Risch, A. Alfidja, A. Mulliez, A.H. Amani, L. Boyer, L. Camilleri, et al. Severe non-traumatic bleeding events detected by computed tomography: Do anticoagulants and antiplatelet agents have a role?. *J Cardiothorac Surg.*, 9 (2014), pp. 166.
9. Povar M., Lasala M., Ruiz A., Povar B.J.. Hematoma espontáneo de recto anterior del abdomen: experiencia en nuestro centro. *Anales Sis San Navarra*[Internet]. 2017 Dic [citado 2022 Mayo 09] ;40(3): 361-369.



SÍNDROME DE PAGET-SCHROETTER. A PROPÓSITO DE UN CASO.

08

Dr. Ortega Collazos, E; Dr. Hernández Batuecas, I; Dra. Sánchez Lozano, M; Dra. Gaspar Núñez, S.
Servicio de Medicina Interna. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en extremidades superiores es una entidad poco frecuente, si bien su incidencia ha aumentado en relación con el empleo de catéteres venosos centrales. La etiología puede ser primaria (idiopática, espontánea, de esfuerzo o traumática) o secundaria (relacionada con tumores, catéteres venosos centrales, etc.).

A propósito de un caso, realizaremos una revisión en la literatura acerca de dicha patología, así como avances en cuanto a estrategias diagnósticas y manejo terapéutico.

El caso presentado corresponde a un varón de 34 años que consulta por presentar aumento del diámetro del brazo izquierdo en relación al contralateral, sin calor ni cambios en la coloración, con escaso dolor y sin pérdida de fuerza. Se diagnostica de trombosis venosa profunda de la vena subclavia y axilar izquierdas, así como de síndrome del estrecho torácico superior del lado izquierdo secundario a sobreesfuerzo e hipertrofia de musculatura así como compresión de primera costilla cervical. Recibió tratamiento anticoagulante y quirúrgico, con buen resultado.

Presentación del caso

Presentamos un caso de trombosis venosa primaria de extremidad superior izquierda, también llamada síndrome de Paget-Schroetter. Este cuadro suele asociarse a ejercicios o esfuerzos intensos y/o repetitivos de la extremidad afecta, alteraciones anatómicas en la zona, o bien puede ser la primera manifestación de un estado trombofílico desconocido hasta ese momento, aunque no es el caso que nos ocupa. La clínica suele consistir en dolor en extremidad afecta, acompañado frecuentemente de edema y circulación colateral. La ecografía-doppler presenta con frecuencia falsos negativos, recomendando la realización de TAC por su mayor especificidad y para valoración de las estructuras vecinas, aunque la flebografía continúa siendo la prueba oro para el diagnóstico de este cuadro (en este caso no fue realizada). No existe unanimidad acerca del tratamiento, recomendándose individualizar de acuerdo con las características propias de cada caso.

Desarrollo del caso

Varón de 34 años de edad que acude al servicio de urgencias por presentar aumento del diámetro del brazo izquierdo en relación al contralateral, sin calor ni cambios en la coloración, con escaso dolor y sin pérdida de fuerza. Sin alergias medicamentosas ni antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés. Como algo relevante para el caso que nos ocupa, el paciente refiere practicar trabajo de pesas en gimnasio desde hace años, niega toma de anabolizantes ni antecedentes familiares de trombosis venosas ni arteriales. No es fumador.

La exploración física en urgencias es anodina, con la salvedad de una inflamación y aumento de diámetro del miembro superior izquierdo desde el codo hasta hombro y pectorales, dilatación venosa e ingurgitación yugular.

Analíticamente únicamente destaca un dímero D de 1.156 ng/mL.



Se le realizó una ecografía-doppler del miembro superior izquierdo, donde se apreciaba una ocupación por material ecogénico de la vena subclavia izquierda en todo su recorrido, así como de la vena axilar, con ausencia de compresibilidad y de flujo interno con Doppler color, con datos de trombosis de la misma.

El paciente fue ingresado a cargo del servicio de medicina interna con el diagnóstico de trombosis venosa profunda de la vena subclavia y axilar izquierda, posiblemente secundaria a sobreuso por ejercicio y a la espera de resultados de compromiso venoso por síndrome de encrucijada torácica (pendiente de ser confirmado mediante TAC torácico). Se procede a anticoagulación con HBPM que posteriormente se pasó a Acenocumarol.

Durante el ingreso hospitalario, en la anamnesis el paciente refiere molestias ocasionales en miembro superior izquierdo desde hace tiempo, que ha relacionado con el ejercicio que realiza. Desde hace unos 10 días ha notado más molestias en miembro superior izquierdo, continuas y con cierto edema y visualización de venas pectorales y yugular del mismo lado. Tenía dímero-D elevado y en doppler se confirma trombosis de subclavia izquierda, con permeabilidad de yugular. A lo largo del ingreso se encuentra bien, han mejorado parcialmente los signos inflamatorios y las molestias. No presenta disnea o dolor torácico. Saturación de oxígeno del 98%, tensión arterial 113/66 mmHg, frecuencia cardíaca de 77 latidos por minuto. En la exploración física se aprecia circulación colateral en región pectoral izquierda y se visualiza yugular externa. El resto de exploración física es normal, no presenta adenopatías en ningún territorio. La radiografía de tórax es normal. El paciente reúne los factores habituales en esta situación: varón joven, atlético, con ejercicios repetitivos probablemente de hiperabducción. Quedaba pendiente de confirmar si tiene anomalías anatómicas del estrecho de salida torácico.

En el TAC torácico realizado se confirma importante trombosis de todo el trayecto de la vena axilar así como la subclavia izquierda.

En la posición con el brazo hacia arriba se confirma la existencia de síndrome vascular del estrecho torácico superior izquierdo, provocado por estrechamiento del espacio costoclavicular izquierdo, que no se produce en la posición normal del brazo a lo largo del cuerpo.

Dado el resultado del TAC, se deriva al paciente al servicio de cirugía torácica para realizar intervención quirúrgica de la primera costilla cervical izquierda por vía toracoscópica, que es llevada a cabo con éxito y sin incidencias.

En posterior revisión en consulta después de la operación, el paciente refiere molestias (parestias) en miembro superior derecho. Se explora no objetivando clínica arterial ni neurológica. No se objetiva congestión venosa del miembro superior derecho ni circulación colateral. El paciente refiere mejoría tras la cirugía.

Posteriormente el paciente es derivado a consultas de hematología para realizar un estudio de hipercoagulabilidad, enmarcado dentro del diagnóstico diferencial de su patología, siendo éste normal y decidiendo en este momento la retirada del tratamiento anticoagulante. Se recomienda al paciente realizar trombopprofilaxis con HBPM en situaciones de riesgo trombótico conocido (inmovilización por cirugía, hospitalización, encamamiento prolongado, yesos, férulas y esguinces mientras persista la situación).

Finalmente, el paciente es seguido de manera anual mediante revisiones en consulta de medicina interna.



SÍNDROME DE PAGET-SCHROETTER. A PROPÓSITO DE UN CASO

08

Discusión y conclusiones

La trombosis venosa a nivel de las venas axilar y subclavia corresponde al 2-4% de todos los casos de trombosis venosa profunda (TVP), siendo en la mayoría de los casos secundarias a la presencia de catéteres venosos centrales, estados de hipercoagulabilidad o tumores.

En cuanto a las trombosis venosas primarias en extremidades superiores (TVPEs) o síndrome de Paget-Schroetter, su frecuencia es escasa, afectando sobre todo a personas jóvenes, activas y suelen relacionarse con el esfuerzo o ejercicio repetitivo realizado con la extremidad afectada, generalmente el brazo dominante (la mayoría de los pacientes refieren haber estado realizando actividad física intensa en el momento del cuadro)¹, asociado o no este esfuerzo a anomalías anatómicas en la porción costo-clavicular del sistema venoso axilo-subclavio (estenosis de la vena por una compresión extrínseca, como una costilla cervical, hipertrofia del músculo escaleno anterior, etc.) o bien a un estado trombofílico subyacente².

Los signos y síntomas más frecuentes en estos pacientes son: dolor en el miembro afecto, dilatación venosa, edema, fiebre, cianosis en el antebrazo y en la mano e ingurgitación yugular³.

Es muy importante un diagnóstico precoz del cuadro⁴, dado que un trombo fresco (unos diez días) es más probable que responda al tratamiento trombolítico que el trombo crónico. Además, la precocidad en el diagnóstico disminuye la probabilidad de complicaciones y secuelas, tales como el tromboembolismo pulmonar (TEP) y el síndrome postflebítico. Entre los diagnósticos diferenciales de la TVPEs se encuentran la linfangitis, la obstrucción linfática, la hemorragia intramuscular y la obstrucción venosa intermitente sin trombosis. En cuanto al diagnóstico por imagen, se ha visto que la ecografía doppler arroja frecuentes falsos negativos debido a la circulación colateral existente en la zona. El TAC ha mostrado ser una buena técnica diagnóstica para este cuadro, dado que presenta mejor resolución que la ecografía doppler, con una especificidad cercana al 97% y, además, nos permite observar las estructuras vecinas sin recurrir en un primer momento a la flebografía, más cruenta pero todavía considerada gold-estandar en el diagnóstico de la TVPEs, ya que añade la posibilidad de evaluar la permeabilidad de la circulación colateral, pero con los inconvenientes de aumentar el riesgo de perpetuar la trombosis por medio del contraste, las reacciones alérgicas potenciales y la dificultad de canalizar una extremidad edematosa. Una variante de esta técnica es la venografía por sustracción digital, que parece ser una mejor alternativa dado que requiere mucho menos contraste⁵.

Una vez diagnosticada la trombosis venosa hay que realizar un estudio estandarizado para descartar causa subyacente. Aunque en la mayoría de los casos se relaciona con ejercicios o esfuerzos repetidos y/o intensos, sobre todo de hiperabducción, algunos autores han llegado a sugerir que esta patología debiera ser considerada una enfermedad laboral¹, si bien en muchos casos se han objetivado alteraciones o variaciones anatómicas favorecedoras de su aparición. La TVPEs puede constituir la primera manifestación de un proceso trombofílico subyacente y desconocido hasta ese momento^{2,6,7}. La prevalencia de trombofilia en pacientes que presentan una TVPEs no es bien conocida. En un estudio con 51 pacientes diagnosticados de TVPEs a los que se les realizó estudio de trombofilia (antitrombina III, AC antifosfolípido, proteínas C y S, mutaciones en el Factor V de Leiden, mutación G0210A de la protrombina), se evidenció que los trastornos trombofílicos juegan un papel muy importante en TVPEs no relacionadas con el esfuerzo. Otro estudio posterior, cuyo objetivo era determinar la prevalencia de factores de



riesgo trombofílicos en los individuos que presentan este cuadro –bien de manera espontánea bien en relación con el esfuerzo– mostró que, de 31 casos, más de la mitad de los pacientes presentaban al menos una anomalía en la coagulación, siendo la presencia de AC antifosfolípidos la más frecuente, seguida de la mutación G20210A en el gen de la protrombina y la mutación en el Factor V Leiden. Cinco pacientes presentaban hiperhomocisteinemia y uno de ellos déficit de la proteína S. No había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia entre los casos relacionados y los no relacionados. Además, se observó que estos trastornos en la coagulación eran mucho más frecuentes entre los pacientes que no presentaban alteraciones anatómicas favorecedoras de trombosis⁷. En nuestro caso tenemos como factor de riesgo la realización de esfuerzos debido a su actividad de hipertrofia muscular y trabajo de gimnasio así como la presencia de un factor anatómico que predisponía al cuadro clínico.

Existen diversos estudios acerca de cuál es la mejor actitud terapéutica a seguir en este síndrome, sin que exista consenso a este respecto. Parece que la trombolisis sistémica presenta una mejor tasa de recanalización venosa. Sin embargo, la presencia de complicaciones relacionadas con la trombolisis llevaron a los autores a considerar que el tratamiento conservador resulta igualmente adecuado⁸. Entre los factores de riesgo asociados a recurrencia indicaban la edad inferior a 28 años y el empleo de stent durante la trombolisis inicial⁹. No obstante, actualmente parece haber consenso en cuanto a que el tratamiento inicial ha de consistir en trombolisis local seguida de anticoagulación. Donde existe controversia es en la indicación de cirugía, así como cuál es el momento adecuado de su realización.

En resumen, parece que lo más indicado es realizar un diagnóstico temprano, determinar la etiopatogenia del cuadro (esfuerzo, anomalías anatómicas, trombofilia), realizar trombolisis local lo antes posible, teniendo en cuenta el tiempo de evolución del cuadro y la probabilidades de éxito, junto con tratamiento anticoagulante y posteriormente exponer a cada paciente concreto las opciones terapéuticas existentes de cara a decidir la actitud a seguir. En nuestro caso, se optó por tratamiento conservador con anticoagulante oral junto con la realización de cirugía para eliminar el componente anatómico compresivo (primera costilla cervical), sin objetivarse incidencias clínicas en los controles ambulatorios posteriores.

Bibliografía:

1. Zell L, Scheffler P, Heger M, Steukardt-Götz A, Buchter A. The Paget-Schroetter syndrome: work accident and occupational disease. *Ann Acad Med Singapore* 2001 Sep; 30: 481-484.
2. Herón E, Lozquez O, Alhenc-Gelas M, Emmerich J, Fiessinger JN. Hypercoagulable states in primary upper-extremity deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 382-386.
3. Chin-Wo W, Haw-Choong C, Cheng-Ooi L. Paget-Schroetter syndrome: Case report and review of the literature. *The internet Journal of Orthopedic Surgery*. ISSN 1531-2968.
4. Sevestre MA, Kalka C, Irwin WT, Ahari HK, Schaifeld RM. Paget-Schroetter syndrome: what to do? *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 71-76.
5. Fraser DG, Moody AR, Davidson IR, Martel AL, Morgan PS. Deep venous thrombosis: diagnosis by using venous enhanced subtracted peak arterial MR venography versus conventional venography. *Radiology* 2003; 226: 812-820.
6. Sayinalp N, Ozcebe OI, Kirazli S, Dogan R, Dündar SV, Gürgey A. Paget-Schroetter syndrome associated with FV:Q506 and prothrombin 20210A a case report. *Angiology* 1999; 50: 689-692.
7. Hendler MF, Meschengieser SS, Blanco AN, Alberto MF, Salviú MJ, Gennari L et al. Primary upper-extremity deep vein thrombosis: high prevalence of thrombophilic defects. *Am J Hematol* 2004; 76: 330-337.
8. Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Haumer M, Ahmadi R, Minar E. Treatment of subclavian-axillary vein thrombosis: long term outcome of anticoagulation versus systemic thrombolysis. *Thromb Res* 2002;108: 279-285.
9. Lee JT, Karwowski JK, Harris EJ, Haukoos JS, Olcott 4th. Long-term thrombotic recurrence after nonoperative management of Paget-Schroetter syndrome. *J Vasc Surgery* 2006; 43: 1236-1243.



ENFERMEDAD DE BEHÇET COMO MODELO DE TROMBOINFLAMACIÓN. EL ROL DE LA ANTICOAGULACIÓN

09

Dr. Gallardo Pizarro, A¹; Dra. Macías Quijano, AM²; Dra. González Hidalgo, V¹; Dra. Fuentes Pulido, ML¹.

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital San Carlos de San Fernando. Cádiz.

Resumen

La enfermedad de Behçet (EB) es un tipo de vasculitis crónica sistémica de etiología desconocida, frecuentemente caracterizada por úlceras orales y genitales recurrentes y uveítis. La afectación vascular es el principal determinante en la morbilidad y mortalidad. La detección precoz de la afectación vascular tiene un gran impacto en el pronóstico. Presentamos el caso de un varón joven con úlceras aftosas recurrentes, dolor torácico, hemoptisis y esplenomegalia. Discutimos los desafíos del diagnóstico y tratamiento del tromboembolismo pulmonar (TEP) en la EB, donde la eficacia de la anticoagulación ha generado controversia.

Introducción

La EB es una enfermedad inflamatoria sistémica que cursa con vasculitis y con características en el espectro de la autoinflamación¹. La vasculitis en la EB puede afectar a cualquier vaso, ya sean arterias o venas². En 1930, Benediktos Adamantiades ya describió el caso clínico de un hombre de 20 años con uveítis bilateral, úlceras orogenitales, tromboflebitis y artritis. Tras esta primera publicación fue descrita por primera vez de forma completa y como entidad nosológica diferenciada por Hulusi Behçet en 1937 en forma de la tríada clásica estomatitis aftosa, ulceración genital y uveítis.

Presentación y desarrollo del caso

Un paciente masculino de origen magrebí de 19 años, que no tomaba medicamentos ni padecía ninguna enfermedad médica crónica, ingresó en el servicio de medicina interna. Durante 10 días presentó dolor torácico pleurítico agudo, disnea de esfuerzo y hemoptisis asociada a distermia y sudoración. El paciente tenía antecedentes de úlceras orales dolorosas recurrentes (una a cuatro úlceras pequeñas), que manifestó durante 3-5 días en los últimos 4 meses, y que desaparecieron espontáneamente. También presentaba frecuentes úlceras genitales dolorosas recurrentes, principalmente en el escroto. Aunque el paciente no seguía una dieta específica, experimentó una pérdida de peso significativa de casi 9 kg (12% del peso corporal total) en los últimos 6 meses.

Durante la exploración física, el paciente estaba consciente y orientado. La presión arterial era de 126/70 mmHg, con frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto, saturación de oxígeno del 95% en aire ambiente, temperatura de 37,4°C e índice de masa corporal de 20,5 kg/m². Presentaba tres pequeñas úlceras dolorosas, redondeadas, en la mucosa oral y en la base de la lengua. Los genitales exhibían una úlcera leve dolorosa no purulenta en el escroto. No se observó dolor ni tumefacción en miembros inferiores.

Los datos de laboratorio del paciente fueron los siguientes: leucocitos de 14,2x10⁹/L, hemoglobina de 11,9 mg/dL, plaquetas de 323x10⁹/L, perfil de coagulación normal (INR 1,1), dímero D de 2.145 ng/mL, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 78 mm/hora y proteína C reactiva (PCR) de 38,6 mg/dL. Las pruebas de función renal, hepática y los electrolitos estaban dentro del rango de la normalidad. Los anticuerpos antinucleares (ANA), antiácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti-dsDNA), anticardiolipina, virus de la hepatitis B y C, rosa de Bengala y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativos. La prueba cutánea de la tuberculina fue de 8 mm. El ECG detectó taquicardia sinusal y los resultados de la radiografía de tórax y la ecocardiografía transtorácica fueron normales. El examen de fondo de ojo evidenció degeneración vítrea bilateral y uveítis posterior aguda.



La ecografía abdominal detectó esplenomegalia homogénea de 14 cm sin evidencia de trombosis a nivel de vena porta, mesentérica superior y esplénica. La angiografía por TC (angio-TC) mostró defectos de repleción en las arterias segmentarias interlobares derechas y lobares inferiores. También se detectó un nódulo solitario en el segmento apical derecho de 2,7 mm de tamaño. Se descartaron aneurismas de arteria pulmonar (Figura 1). Tras descartar enfermedades infecciosas como TB y brucelosis, el paciente fue diagnosticado de EB complicado con TEP por los hallazgos clínicos y radiológicos. Recibió pulsos de esteroides intravenosos con metilprednisolona (1 g durante 3 días) y enoxaparina subcutánea (1 mg/kg dos veces al día). Durante su hospitalización el estado clínico comenzó a mejorar y fue dado de alta con prednisolona (dosis decreciente de 50 mg/día), colchicina (0,5 mg dos veces al día), adalimumab subcutáneo (40 mg en semanas alternas) y apixabán (5 mg dos veces al día). El paciente estaba en remisión completa a los 9 meses de seguimiento. La VSG y la PCR se repitieron después de 3 meses y mostraron valores normales. Se realizó angio-TC a los 9 meses después, sin evidencia de aneurismas, trombos intracardiacos o nuevos trombos pulmonares. Al paciente se le realizó cribado de trombofilia, incluida la antitrombina III, la proteína C, la proteína S, el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipinas, y todos estaban dentro de la normalidad.

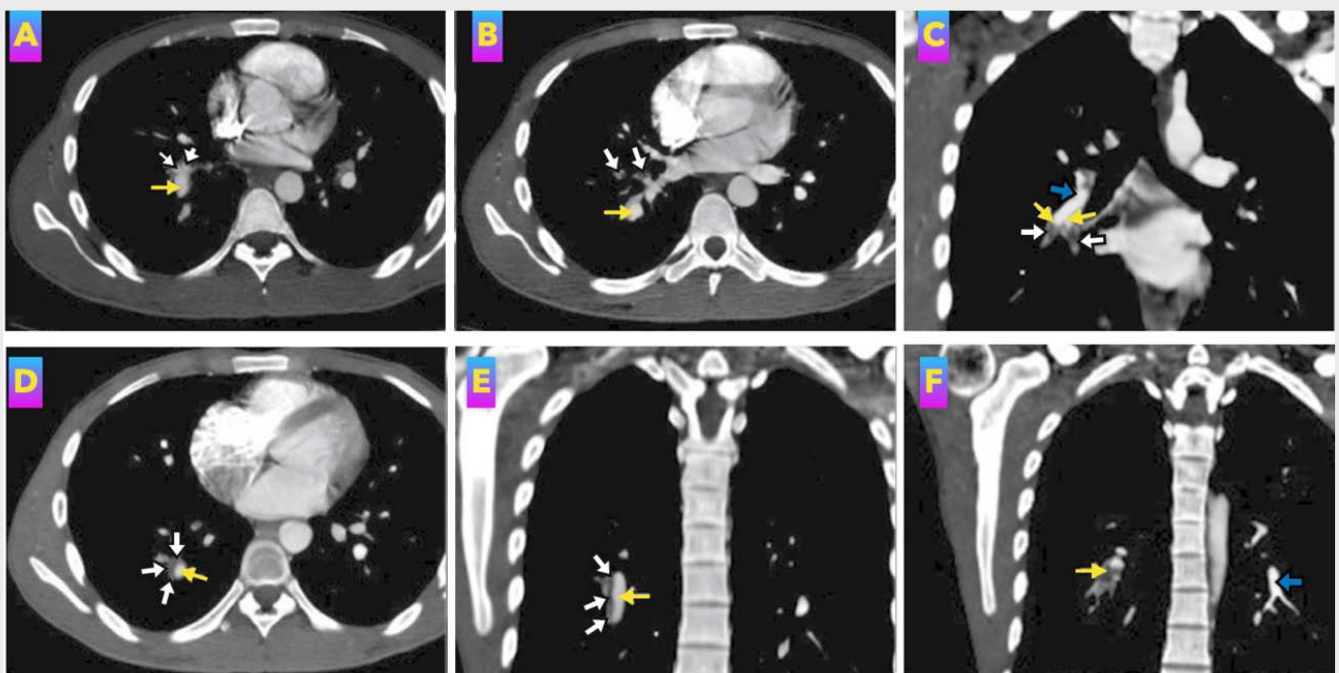


Figura 1. Angio-TC: **(A)** imagen axial a nivel de la arteria interlobar derecha (flecha amarilla), a nivel del origen de las ramas segmentarias medial y lateral del lóbulo medio (flechas blancas), todas normalmente opacificadas; **(B)** imagen axial a un nivel ligeramente inferior que muestra la arteria interlobar derecha normalmente opacificada (flecha amarilla) y defectos de repleción dentro de las ramas segmentarias medial y lateral del lóbulo medio (flechas blancas); **(C)** imagen coronal que muestra la arteria interlobar derecha (flecha azul) y los orígenes de las ramas segmentarias medial y lateral del lóbulo medio (flechas blancas); **(D)** imagen axial a nivel de la arteria interlobar derecha (flecha amarilla), por debajo del origen de las ramas del lóbulo medio que muestra un defecto de repleción en forma de media luna (flechas blancas) que denota una trombosis parcial; **(E)** imagen coronal a través de la arteria interlobar derecha (flecha amarilla), debajo del origen de las ramas del lóbulo medio que muestra el defecto de repleción lateral (flechas blancas); **(F)** imagen coronal que compara el defecto de repleción dentro de la derecha (flecha amarilla) con la izquierda normalmente opacificada (flecha azul).



ENFERMEDAD DE BEHÇET COMO MODELO DE TROMBOINFLAMACIÓN. EL ROL DE LA ANTICOAGULACIÓN

09

Discusión y conclusiones

La EB es un tipo de vasculitis sistémica que afecta vasos de varios tamaños y múltiples órganos. La prevalencia de la afectación vascular en el EB varía según el país, donde las tasas más altas se han descrito en Marruecos (62,3%) y las tasas más bajas en Japón (7,4-8%), siendo más frecuente en varones jóvenes³. La afectación venosa es más común (casi el 30% de los pacientes) que la afectación arterial (3-5%)⁴, y se puede presentar en forma de tromboflebitis superficial, trombosis venosa profunda (TVP), trombosis de la vena central de la retina, trombosis de venas cavas u otras venas afluentes. El TEP es muy infrecuente, encontrando únicamente en la literatura estudios de casos o descripción de casos en pequeñas cohortes retrospectivas. La trombosis arterial ocurre en el 2,6% de los pacientes, en forma de trombosis o aneurismas de cualquier localización^{1,5}. La mayoría de los pacientes con afectación vascular (~75%) experimentan su primer evento vascular dentro de los 5 años del inicio de la enfermedad, el 10,8% de los cuales presentan un evento vascular antes de cumplir con los criterios del *International Criteria for Behçet's Disease* (ICBD). En un estudio previo, la mayoría de los pacientes (87%) que presentaban afectación vascular inicial lo hicieron en forma de TVP, mientras que solo 1 de 882 pacientes presentaba afectación de la arteria pulmonar⁶. La afectación arterial conduce a un riesgo aún mayor (tres veces) de mortalidad en pacientes con EB al aumentar el riesgo de desarrollar problemas clínicos graves, como aneurismas arteriales⁷.

En nuestro caso, en el contexto epidemiológico y la presencia de fiebre, pérdida de peso y hemoptisis, se sospechó inicialmente un cuadro de TB. Sin embargo, se descartó razonablemente esta hipótesis diagnóstica. También tenía las manifestaciones clásicas de EB con úlceras orales y genitales y síntomas oculares. Dado que el paciente también presentaba dolor torácico agudo, disnea y hemoptisis, se sospechó compromiso vascular pulmonar. La angio TC mostró trombosis y descartó aneurisma de arteria pulmonar y se objetivó un nódulo pulmonar. Estos nódulos pulmonares se asocian comúnmente con la afectación de la arteria pulmonar en pacientes con EB⁶. Por otra parte, la esplenomegalia es una manifestación atípica del EB^{6,8}; en nuestro caso se descartaron posibles causas de esplenomegalia, como agentes infecciosos (por ejemplo, brucelosis o TB) o síndrome de *Budd-Chiari thrombosis-like*.

Los objetivos primarios del tratamiento para los pacientes con EB y afectación vascular es la inmunosupresión. No existen pautas estándares para el manejo de la trombosis venosa en la EB. Los principales inmunosupresores utilizados son altas dosis de esteroides, azatioprina y ciclofosfamida. El tratamiento con esteroides intravenosos en pulsos con metilprednisolona seguida de prednisolona oral ha sido una práctica común. Se puede considerar la administración de anticuerpos monoclonales anti-factor de necrosis tumoral (TNF) con anticoagulación para el tratamiento de pacientes con trombosis venosa refractaria que tienen bajo riesgo de hemorragia⁴. Sin embargo, debe descartarse la presencia de aneurismas de la arteria pulmonar antes de iniciar la anticoagulación. Y es que el uso de la anticoagulación en el TEP ha sido controvertido.



Un metaanálisis, que comparó tres grupos que utilizaron diferentes tipos de regímenes de tratamiento, determinó que la inmunosupresión con anticoagulación tuvo mejores resultados en términos de recurrencia de TVP en comparación con el tratamiento con la anticoagulación sola. En el mismo estudio, no hubo beneficios significativos en el tratamiento de pacientes con inmunosupresión y anticoagulación en comparación con el tratamiento inmunosupresor solo⁹. Según dos estudios, se han notificado complicaciones hemorrágicas en el 2,4-4,5% de los pacientes anticoagulados^{9,10}. Hasta la fecha, no se han realizado estudios exhaustivos para determinar el tratamiento adecuado para los pacientes con EB que presentan TEP o trombosis venosa, por lo que se necesitan más estudios para determinar el abordaje terapéutico más adecuado.

Bibliografía:

1. Broderick L. Recurrent Fevers for the Pediatric Immunologist: It's Not All Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 Jan;16(1):2.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
3. Filali-Ansary N, Tazi-Mezalek Z, Mohattane A, Adnaoui M, Aouni M, Maaoui A, et al. La maladie de Behçet 162 observations [Behçet disease. 162 cases]. *Ann Med Interne.* 1999;150(3):178-88.
4. Nair JR, Moots RJ. Behcet's disease. *Clin Med (Lond).* 2017;17(1):71-7.
5. Koné-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, Gattorno M, Cimaz R, Ozen S, et al. Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jan;50(1):184-8.
6. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):2018-22.
7. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Huong LT, Amoura Z, Resche-Rigon, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2806-12.
8. Wang L, Jiang R, Zhao QH, He J, Gong SG, Zhou W, et al. Clinical analysis of Behçet disease associated with pulmonary vascular disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2017;40(5):343-8.
9. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS. Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol.* 2008;27(2):201-5.
10. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(12):2200-12.



HEMORRAGIA DIVERTICULAR: UN RETO COMPLICADO DE CARA A LA ANTICOAGULACIÓN

10

Dr. Fuentes Sánchez, JM; Dra. Pérez Pino, MT; Dr. Brahim Uedha, S; Dra. González Hidalgo, V.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.

Resumen

La enfermedad diverticular colónica constituye una causa no despreciable de ingresos hospitalarios en las sociedades occidentales¹. Se define por la presencia de divertículos con sintomatología variable²: sangrado diverticular, diverticulitis y colitis segmentaria. Se relaciona con el uso de algunos medicamentos, enfermedades crónicas y estilos de vida. El tratamiento abarca medidas de reanimación, terapia endoscópica, angiografía e intervención quirúrgica, reservándose esta última para aquellos pacientes refractarios a las otras estrategias³. Sin embargo, en la mayoría de los casos el sangrado se detendrá de manera espontánea.

A continuación, se expone un caso clínico de un varón de 56 años ingresado en el servicio de Medicina Interna por rectorragia, con tratamiento previo con nuevo anticoagulante oral directo (NACO) (edoxabán inicialmente, dabigatrán posteriormente) por fibrilación auricular (FA) no valvular (CHA₂DS₂-VASc: 1 punto), que finalmente fue diagnosticado de hemorragia diverticular que obligó a suspender NACO, valorándose riesgo/beneficio. Se abordarán la sintomatología presentada, los procedimientos diagnósticos y el manejo terapéutico, así como su evolución.

Palabras clave

Hemorragia diverticular, HDA, HDB, FA, NACO.

Presentación del caso

Marco teórico

Consideramos oportuno dedicar una serie de cuestiones relevantes relativas a la patología del caso clínico expuesto.

Definición

La enfermedad diverticular es una causa importante de ingresos hospitalarios en las sociedades industrializadas^{1,2}. Se define por la presencia de divertículos (diverticulosis), protuberancias saculares situadas en la pared colónica, con repercusión clínica en el paciente, pudiendo originar: sangrado diverticular, diverticulitis (aguda/crónica, no complicada/complicada⁴) y colitis segmentaria³.

La hemorragia diverticular colónica constituye la causa más común de hemorragia digestiva baja (HDB) manifiesta en adultos (el cáncer de colon de HDB oculta).

Etiología

La enfermedad diverticular se ha relacionado con algunos medicamentos (AINES, corticoides, opiáceos y quimioterapia), enfermedades crónicas (colagenosis como síndrome de Ehler-Danlos, Marfan, Williams-Beuren e infección por VIH) y hábitos de vida poco saludables: dieta inadecuada, escasa actividad física, obesidad y hábito tabáquico.

Fisiopatología

Los divertículos se forman en puntos de debilidad de la pared colónica que corresponden a las zonas donde los vasos rectos penetran en la capa muscular circular colónica, produciéndose la herniación a través de esta capa³.



La motilidad colónica anormal parece predisponer a la aparición de divertículos. Se han observado contracciones de segmentación exageradas, planteándose la hipótesis de que el aumento de presión intraluminal favorece la herniación mu-cosa y submucosa⁵. De hecho, el colon sigmoide conforma uno de los asientos más frecuentes de los divertículos (segmento con menor diámetro⁶). Además, se han demostrado cambios estructurales en el colágeno y, por tanto, mayor incidencia de diverticulosis en pacientes con colagenosis⁷.

La hemorragia diverticular suele ocurrir en ausencia de diverticulitis⁸.

Signos y síntomas

- Sangrado diverticular: **hematoquecia indolora** y autolimitada (episodio previo 50%⁹). Habitualmente, si el sangrado tiene su origen en el lado derecho del colon, adquirirá un color oscuro; en el lado izquierdo, rojo brillante. La clínica **abdominal suele ser anodina**.
- Diverticulitis: aguda/crónica, no complicada/complicada por un absceso diverticular, fístula, obstrucción intestinal o perforación libre⁴. Suele darse en pacientes de edad avanzada. El dolor abdominal constante es el síntoma más común, generalmente en hipocondrio izquierdo. Es frecuente la obstrucción intestinal y la fiebre.
- Colitis segmentaria: dolor abdominal tipo cólico en hipocondrio izquierdo, diarrea crónica y hematoquecia intermitente son los síntomas característicos.

Diagnóstico

Resultan fundamentales la sospecha clínica y la orientación a partir de pruebas complementarias, excluyéndose otras causas de rectorragia, y tratando de detectar casos graves en etapas tempranas (evitar shock hipovolémico).

Conforman herramientas útiles en el diagnóstico:

- Alteraciones analíticas: a partir de las 24 horas, **anemia**, a medida que se produzca dilución. La urea suele ser normal, en contrapartida a lo que ocurre en la hemorragia digestiva alta (HDA)¹¹.
- Colonoscopia (*gold standard*): establece el diagnóstico y localización de la HDB de manera precisa y permite llevar a cabo terapia endoscópica. No obstante, precisa una correcta preparación (visualización óptima) y comporta riesgos (sedación, técnica...).
- Angiografía por TAC: método **no invasivo** que puede localizar con precisión el sangrado, proporcionando además detalles anatómicos, aunque sólo resulta útil **durante el sangrado activo**.

Respecto al diagnóstico diferencial, además de excluir otras causas de HDB, resulta imprescindible descartar que el origen del sangrado digestivo sea superior. Hallazgos que sugieren HDA son: inestabilidad hemodinámica, heces melénicas y proporción elevada de urea (o BUN) y creatinina (a mayor proporción, mayor probabilidad de que la causa sea superior)¹¹. El lavado nasogástrico puede revelar sangrado. Ante sospecha clínica de HDA se debe realizar endoscopia digestiva alta inicialmente¹².



HEMORRAGIA DIVERTICULAR: UN RETO COMPLICADO DE CARA A LA ANTICOAGULACIÓN

10

Tratamiento

- Medidas de reanimación. Inicio precoz: sueroterapia, transfusión de hematíes, corrección de coagulopatía¹².
- Colonoscopia. Utilidad diagnóstica y terapéutica, si bien suele resultar difícil identificar el divertículo responsable del sangrado (numerosos y sangrado intermitente)¹³. Las terapias habituales son: inyección de epinefrina, taponamiento, coagulación bipolar, extirpación o empleo de clips¹².
- Angiografía. Alternativa en caso de que colonoscopia no haya sido concluyente. Se localiza el punto sangrante y se realizan terapias angiográficas: medicación vasoconstrictora y técnicas de embolización¹⁴. Útil sólo durante el sangrado activo.
- Técnicas quirúrgicas. Si refractariedad y/o inestabilidad hemodinámica. Como regla general, se prefiere la **colectomía segmentaria** (reduce la mortalidad)¹⁵. La colectomía subtotal se suele reservar para los casos con sangrado activo sin localización documentada (ileostomía terminal). La morbilidad es mayor con resecciones más extensas pero el resangrado prácticamente nulo¹⁶.

Desarrollo del caso

Valoración en el servicio de urgencias (23/09/2021).

Consideramos en el servicio de urgencias (23/09/2021). Derivado por presentar, desde hacía 24 horas, hasta 8 episodios de deposiciones abundantes acompañadas de sangre roja fresca, presentando cuadro presincope. Negaba dolor abdominal, fiebre, síndrome constitucional ni otra clínica. No episodio similar previo.

Constantes vitales aceptables: TA 111/72 mmHg, FC 69 lpm, Tª 36°C y saturación de oxígeno basal 97%.

En cuanto a la exploración física, destacó en el tacto rectal la evidencia de restos hemáticos; el resto de la exploración, incluyendo la abdominal, sin datos relevantes.

En analítica, se objetivó anemia normocítica (hemoglobina 11.6 g/dL, hematocrito 34%); en la coagulación, acortamiento del TTPA ratio -0.56- (probablemente influido por mala extracción), INR y fibrinógeno normales; en la bioquímica, perfil hepático y renal sin alteraciones (urea ligeramente aumentada -64 mg/dL-); iniciándose sueroterapia, suspensión de NACO (edoxabán) y control analítico posterior. Se objetivó descenso de hemoglobina de 2 g/dL respecto a la inicial (hemoglobina 9.4 g/dL); el resto sin cambios salvo mejoría de urea (54 mg/dL). No obstante, el paciente no había vuelto a presentar nueva hemorragia digestiva, manteniéndose estables las constantes vitales (TA 121/87 mmHg, FC 75 lpm y saturación de oxígeno 96%). Finalmente, se decidió ingreso hospitalario a cargo del servicio de Medicina Interna para continuar estudio y tratamiento.

Ingreso en medicina interna (desde el 24/09/2021 al 05/10/2021).

Se mantuvo tratamiento con sueroterapia intensiva y NACO suspendido (sin administrar tampoco heparina), pero el paciente, el día 25/09/2021 presentó varios episodios de rectorragia intensa acompañados de hipotensión arterial (80/50 mmHg) y descenso de hemoglobina (7.8 g/dL).



Por este motivo, se solicitó valoración por servicio de digestivo y cirugía general, decidiéndose de manera conjunta entre las tres especialidades la realización de **angioTAC abdomino-pélvico urgente**, con el siguiente resultado: ausencia de sangrado activo, no evidenciándose tampoco engrosamiento de pared intestinal, divertículos ni stop de contraste en tubo digestivo (incidentalmente, colelitiasis múltiple, nódulo suprarrenal izquierdo y litiasis en riñón izquierdo).

El siguiente paso fue la realización de estudios endoscópicos:

- a.** Endoscopia digestiva alta: no se identificaron restos hemáticos.
- b.** Colonoscopia: desde colon derecho hasta ciego, restos hemáticos con coágulos que se lavaron y aspiraron, identificando, en retirada, divertículos en colon derecho a 90 cm del margen anal y en colon sigmoide, sin sangrado activo en ninguno de ellos.

Dados los hallazgos de las pruebas complementarias, se decidió actitud conservadora: transfusión de hematíes, incremento de sueroterapia y vigilancia estrecha.

El paciente no volvió a presentar nuevo episodio de HDB. Se realizó el día 04/10/2021 nueva colonoscopia, previa al alta, donde se localizaron divertículos de boca estrecha en todos los tramos explorados hasta fondo de saco de ciego (sin datos de complicación) y hemorroides internas. El día 05/10/2021 se consensuó alta hospitalaria, sustituyéndose el edoxabán por dabigatrán por disponer de antídoto específico (idarucizumab).

Valoración en el servicio de urgencias (05/10/2021).

El paciente, dado de alta ese mismo día, volvió a acudir al servicio de urgencias por nuevo episodio de rectorragia, sin otra clínica. Negaba dolor abdominal, fiebre, síndrome constitucional.

En urgencias, constantes vitales aceptables: tensión arterial 116/75 mmHg, frecuencia cardíaca 72 lpm, temperatura 35.8°C y saturación de oxígeno basal 97%.

En cuanto a la exploración física, destacó en el tacto rectal la evidencia de restos hemáticos y hemorroides internas.

En analítica, destacaba hemograma anemia (hemoglobina 9.3 g/dL -al alta 10.8 g/dL-, hematocrito 28%); coagulación y bioquímica (incluyendo urea -45 mg/dL-). Sin embargo, durante la estancia en urgencias, presentó nueva HDB acompañada de cuadro presincopal con palidez e hipotensión arterial (90/50 mmHg) con descenso de hemoglobina (8.3 mg/dL), iniciándose reanimación con sueroterapia y transfusión de hematíes, con progresiva mejoría clínica. Se administraron dos dosis de 2.5 mg de idarucizumab (tratamiento con dabigatrán). Fue valorado por el servicio de UCI, desestimándose por el momento, dada la estabilidad hemodinámica tras medidas iniciadas. Finalmente, se procedió a su ingreso hospitalario en medicina interna.

Ingreso en medicina interna (desde el 05/10/2021 al 15/10/2021).

Durante su ingreso hospitalario (con anticoagulación suspendida), no volvió a padecer rectorragia, manteniéndose estable hemodinámicamente y sin precisar nueva transfusión de hemoconcentrados. Fue valorado nuevamente por el servicio de cirugía general y por el servicio de digestivo, quienes desestimaron realización de intervención quirúrgica ni nueva endoscopia, respectivamente.



HEMORRAGIA DIVERTICULAR: UN RETO COMPLICADO DE CARA A LA ANTICOAGULACIÓN

10

Se solicitó análisis y valoración del caso por el servicio de cardiología (especialidad que se ocupaba del seguimiento de la FA del paciente, incluyendo su anticoagulación), consensuándose conjuntamente la suspensión del dabigatrán (explicando al paciente de manera pormenorizada los beneficios y los riesgos derivados de esta actitud -disminuir la probabilidad de hemorragia digestiva frente a la posibilidad de sufrir ictus cardioembólico-). El paciente fue dado de alta sin incidencias, salvo flebitis que se trató con amoxicilina/clavulánico.

Consulta de medicina interna (25/01/2022).

Se realizó cápsula endoscópica (14/01/2022), sin objetivarse sangrado, y el enfermo no volvió a presentar hemorragia digestiva. Valorado de manera ambulatoria por cardiología, se mantuvo suspendida anticoagulación, explorándose, de cara al futuro, la posibilidad de intentar nueva cardioversión eléctrica y cierre de orejuela izquierda.

Discusión

Elección del NACO con menor probabilidad de sangrado gastrointestinal.

Si bien la elección concreta de un NACO debe sustentarse en varios factores como la localización del sangrado, las comorbilidades asociadas (como insuficiencia renal), el sangrado previo, la posología que facilite la adherencia terapéutica¹⁷... parece existir una menor probabilidad de presentar HDB con apixabán y dabigatrán en comparación con rivaroxabán¹⁸. Asimismo, se ha postulado el beneficio en términos de reducción del número de HDA del apixabán en comparación con el resto de NACO (excluido el edoxabán)¹⁹.

Riesgo tromboembólico de FA (CHA₂DS₂-VASc: 1 punto) vs riesgo hemorrágico derivado del empleo de NACO.

La anticoagulación crónica en pacientes con FA ha demostrado una reducción de la incidencia de enfermedad tromboembólica. No obstante, la anticoagulación conlleva un aumento del riesgo hemorrágico, motivo por el que es necesario seleccionar adecuadamente a aquellos pacientes que experimentarán un beneficio clínico neto de la anticoagulación. Actualmente, las escalas CHA₂DS₂-VASc (riesgo trombótico) y HAS-BLED (riesgo hemorrágico) se han constituido como herramientas fundamentales para ayudar a la toma de decisiones respecto a la anticoagulación, estando avaladas por las sociedades y guías científicas. La evidencia parece haber demostrado que los varones con FA CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y las mujeres con FA CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 se beneficiarán de anticoagulación crónica; por su parte, los pacientes con FA CHA₂DS₂-VASc de 0 en hombres y 1 en mujeres no deben recibir anticoagulación crónica²⁰. Sin embargo, para una FA con CHA₂DS₂-VASc de 1 en hombres y 2 en mujeres, el beneficio clínico de la anticoagulación no está claro, postulándose la edad de 65-74 años como el factor de riesgo más fuerte que podría avalar el uso de anticoagulación en estos pacientes²⁰. Por otra parte, una puntuación ≥ 3 en la escala HAS-BLED estima un riesgo alto de sangrado, lo que implica la necesidad de una vigilancia más estrecha, pero no contraindica la anticoagulación.



Conclusiones

- La hemorragia diverticular es una causa frecuente de HDB¹.
- Descartar el origen en el tracto digestivo superior constituye el primer paso ante una hemorragia digestiva^{11, 12}.
- La anticoagulación ofrece, en aquellos pacientes con indicación establecida, beneficios clínicos claros, pero se deben tener en cuenta efectos adversos que, en ocasiones, pueden requerir su suspensión²⁰.
- Pacientes con FA CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres deberán recibir anticoagulación (salvo contraindicación por otros motivos)²⁰.
- En FA no valvular, generalmente, se benefician del empleo de NACO^{17, 20}.

Bibliografía:

1. Everhart JE, Ruhl, CE. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009 Mar;136(3):741-54.
2. Pemberton JH. Colonic diverticulosis and diverticular disease: Epidemiology, risk factors, and pathogenesis. UpToDate. 2021 Apr 30.
3. Pemberton JH. Colonic diverticular bleeding. UpToDate. 2021 Jan 11.
4. Pemberton JH. Clinical manifestations and diagnosis of acute diverticulitis in adults. UpToDate. 2021 Apr 30.
5. Böttner M, Barrenschee M, Hellwig I, Harde J, Egberts JH, Becker T, Zorenkov D, Wedel T. The enteric serotonergic system is altered in patients with diverticular disease. *Gut*. 2013 Dec;62(12):1753-62.
6. Painter NS, Truelove SC, Ardran GM, Tuckey M. Segmentation and the localization of intraluminal pressures in the human colon, with special reference to the pathogenesis of colonic diverticula. *Gastroenterology*. 1965 Aug;49:169-77.
7. Wess L, Eastwood MA, Wess TJ, Busuttill A, Miller A. Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. *Gut*. 1995 Jul;37(1):91-4.
8. Meyers MA, Alonso DR, Gray GF, Baer, JW. Pathogenesis of bleeding colonic diverticulosis. *Gastroenterology*. 1976 Oct;71(4):577-83.
9. Casarella WJ, Kanter IE, Seaman WB. Right-sided colonic diverticula as a cause of acute rectal hemorrhage. *N Engl J Med*. 1972 Mar 2;286(9):450-3.
10. Pemberton JH. Segmental colitis associated with diverticulosis. UpToDate. 2020 Jul 06.
11. Richards RJ, Donica MB, Grayer D. Can the blood urea nitrogen/creatinine ratio distinguish upper from lower gastrointestinal bleeding? *J Clin Gastroenterol*. 1990 Oct;12(5):500-4.
12. Strate L. Approach to acute lower gastrointestinal bleeding in adults. UpToDate. 2021 Jun 21.
13. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TO. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000 Jan 13;342(2):78-82.
14. Kruskal JB, Collares FB. Angiographic control of nonvariceal gastrointestinal bleeding in adults. UpToDate. 2022 Apr 13.
15. Browder W, Cerise EJ, Litwin MS. Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. *Ann Surg*. 1986 Nov;204(5):530-6.
16. Parkes BM, Obeid FN, Sorensen VJ, Horst HM, Fath JJ. The management of massive lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg*. 1993 Oct;59(10):676-8.
17. Lawrence Leung LK, Mannuccio Mannucci P, Jennifer Tirnauer S. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. UpToDate. 2022 May 12.
18. Ingason AB, Hreinsson JP, Ágústsson AS, Lund SH, Rumba E, Pálsson DA, et al. Rivaroxaban Is Associated With Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding Than Other Direct Oral Anticoagulants: A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Intern Med*. 2021 Nov;174(11):1493-1502.
19. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, Stein CM. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018 Dec 4;320(21):2221-2230.
20. Manning WJ, Singer DE, Gregory YH. Atrial fibrillation in adults: Selection of candidates for anticoagulation. UpToDate. 2022 May 19.



ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR Y SANGRADO GASTROINTESTINAL. ¿ALGO MEJOR QUE APIXABÁN?

11

Dr. Gallardo Sánchez, JD; Dr. Arévalo Lorigo, JC; Dra. Córdoba Bueno, S; Dra. González González, P.
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz.

Resumen

En los últimos años hemos asistido a una importante evolución en el tratamiento para la prevención de eventos embólicos en pacientes que tienen un diagnóstico de fibrilación auricular con la aparición de los anticoagulantes orales directos (ACODs). Sin embargo, la implementación de estos fármacos se debe realizar de forma individualizada y no siempre es fácil la elección del esquema terapéutico.

Presentamos el caso clínico de un paciente varón de 79 años de edad que ingresa en el servicio de medicina interna con un cuadro compatible con insuficiencia cardiaca de novo, secundaria asimismo a una fibrilación auricular no valvular de novo. En el siguiente documento analizaremos las evidencias científicas disponibles y las indicaciones actualizadas sobre el uso de los anticoagulantes de acción directa en la prevención de fenómenos tromboembólicos ajustadas a la situación clínica y social de nuestro paciente que añade un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal, y por otra parte se encuentra fuera de su área de salud.

Presentación del caso clínico

Se trata de un paciente varón de 79 años de edad con los antecedentes personales de hipertensión arterial, colitis ulcerosa con al menos un brote anual en tratamiento con sulfasalacina y hernia hiatal y prostatectomía como intervenciones quirúrgicas de interés. Ingresa en el servicio de medicina interna con un cuadro de disnea progresiva de al menos 72 horas de evolución con ortopnea y aumento de edemas en miembros inferiores (MMII) asociados. Refiere recorte de diuresis y dolor opresivo precordial no irradiado en las 48 horas previas al ingreso. Niega exteriorización de sangrados.

A la exploración física regular estado general, bien hidratado y perfundido con palidez mucocutánea. Auscultación cardiaca rítmica y regular. Hipofonesis global en auscultación pulmonar. Exploración abdominal anodina. Destacan edemas sin fóvea hasta raíz de miembros.

En cuanto a los datos analíticos obtenidos durante el ingreso cabe destacar la presencia de anemia ferropénica con valores de hemoglobina 12.7 g/dL, hierro 35 mcg/dL, ferritina 84 mcg/L, transferrina 208 mg/dL, IST 13%. El perfil hepático, renal, iones y reactantes de fase aguda presentan valores dentro del rango de la normalidad. Los valores del NT-proBNP y Troponina T ultrasensible eran de 4.265 pg/mL y 31.21 ng/mL respectivamente. Los valores referentes a la coagulación se encontraban sin alteraciones significativas. Orina y sedimento normales.

En la Tabla 1 se exponen los resultados obtenidos en las pruebas complementarias realizadas durante su estancia en la planta de hospitalización.



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	RESULTADOS
Electrocardiograma	Fibrilación auricular a 80 latidos por minuto sin alteraciones agudas de la repolarización.
Radiografía de tórax	Cardiomegalia, hilios congestivos con redistribución vascular, pinzamiento de ambos senos costofrénicos.
Endoscopia digestiva alta	Hernia de hiato, esófago de Barret largo, gastritis crónica, divertículo duodenal.
Colonoscopia	Pólipos colónicos diminutos y pequeños. Divertículos aislados en sigma.
Cateterismo cardíaco	Coronarias dominancia derecha sin lesiones significativas.
Ventriculografía	VI ligeramente dilatado con FEVI limítrofe.
Aortografía	Raíz de aorta y aorta ascendente ligeramente dilatada. Válvula aórtica con insuficiencia aórtica al menos moderada.

Tabla 1. Resultados pruebas complementarias.

Desarrollo del caso clínico:

Diagnosticado de insuficiencia cardíaca de Novo el paciente experimenta buena evolución clínica tras tratamiento deplectivo y vasodilatador, con normalización de las cifras de troponinas y NT-proBNP. Se procede a ferroterapia IV con 500 mg de Hierro Carboximaltosa con normalización de las cifras de Hemoglobina al alta (13.10 g/dL). Pendiente de resultado de anatomía patológica de biopsias gástricas, recomendando la realización de ecocardiografía convencional en el lugar de residencia del paciente para valoración inicio terapia anticoagulante con ACODs. Recordemos que son contraindicaciones absolutas para el inicio de tratamiento anticoagulante con ACODs la existencia de estenosis mitral clínicamente significativa o la presencia de válvulas mecánicas.

Al alta el paciente recibió tratamiento anticoagulante con Tinzaparina sódica 14.000 unidades en inyección subcutánea cada 24 horas (al tratarse de un paciente externo a nuestro sistema de salud, no se pudo prescribir de inicio un ACOD ya que precisa del visado de la inspección) y tratamiento optimizado de insuficiencia cardíaca con bisoprolol 2.5 mg un comprimido cada 12 horas, torasemida 10 mg un comprimido en el desayuno y espironalactona 25 mg un comprimido en la comida del mediodía.

Discusión y conclusión:

La prevención de las complicaciones tromboembólicas es uno de los pilares en el manejo de todos los pacientes con FA. Si bien las escalas de estratificación de riesgo (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc) sirven para establecer la indicación de anticoagulación, las diferentes escalas de sangrado (HAS-BLED, HEMORR₂HAGES, ATRIA, ORBIT, ABC) no contraindican por sí mismas el inicio de anticoagulación, sino que ayudan a identificar los factores que incrementan el riesgo de sangrado y a tomar las medidas oportunas para disminuir este riesgo.

La escala CHA₂DS₂-VASc se considera la más adecuada para valorar el riesgo tromboembólico de los pacientes que se van a beneficiar de tratamiento de anticoagulante. A este respecto, las últimas guías europeas de FA recomiendan la anticoagulación en sujetos con FA y CHA₂DS₂-VASc > 2 (varones) o >3 (mujeres). En el caso de nuestro paciente su CHA₂DS₂-VASc fue de 3.



ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR Y SANGRADO GASTROINTESTINAL. ¿ALGO MEJOR QUE APIXABÁN?

11

Los ACOD tienen una cinética, un efecto anticoagulante predecible, además de una ventana terapéutica amplia, no siendo necesario monitorizar la actividad anticoagulante y se pueden prescribir a dosis fijas, de acuerdo a ciertas características clínicas. Sin embargo, se debe tener precaución en los sangrados digestivos, que sí parece que aumentan.

Revisando los diferentes estudios y ensayos clínicos en relación con la práctica clínica real realizados con los ACODs, mostraron un menor riesgo de sangrado mayores, así como de hemorragia intracraneal y de hemorragia gastrointestinal en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con Apixabán. Así lo demuestran diversos estudios como Li¹ realizado en EEUU analizando retrospectivamente paciente con FANV que iniciaron tratamiento con apixabán o warfarina o el estudio retrospectivo Yao² realizado en pacientes incluidos en la base de datos de Medicare y que estaban recibiendo tratamiento anticoagulante oral por FANV entre el 1 de octubre de 2010 y el 30 de junio de 2015.

Es cierto que existen evidencias que demuestran que el tratamiento con dabigatrán objetiva menor riesgo de hemorragias (intracraneales y gastrointestinales) frente a warfarina, y el resto de ACODs como concluye el estudio Nielsen³ de cohortes danés de ámbito nacional que incluyó pacientes que iniciaron anticoagulación oral por FANV entre agosto de 2011 y febrero de 2016 analizando el tratamiento con warfarina, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en seguimiento durante 1 año.

Sin embargo, son mayores las evidencias científicas disponibles hasta la actualidad en cuanto al menor riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con apixabán en contraposición con dabigatrán, existiendo evidencias de un aumento de riesgo de sangrado en pacientes en tratamiento con rivaroxabán como citan diversos estudios tales como Lip⁴ o Grahm⁵.

La hemorragia digestiva (HD) es la complicación hemorrágica más frecuente del tratamiento anticoagulante y que en el contexto de nuestro paciente se debe tener muy en cuenta dados sus hallazgos clínicos. Las hospitalizaciones por HD asociadas con el uso de ACODs han aumentado sustancialmente en los últimos 5 años y representan un reto considerable en la práctica clínica. El riesgo de hemorragia digestiva es más frecuente con dabigatrán a dosis de 150 mg cada 12 horas, con rivaroxabán y con edoxabán a dosis de 60 mg al día, pero no está aumentada con apixabán.

Diversos estudios concluyen que el riesgo de hemorragia digestiva en los pacientes que reciben ACODs está incrementado en pacientes con edad avanzada (sobre todo superior a los 75 años), insuficiencia renal, lesiones preexistentes del tubo digestivo como divertículos y angiodisplasia, la puntuación de HAS-BLED > 3, la diabetes *mellitus*, las puntuaciones de CHADS-VASC más elevadas y el sexo femenino. Por ello, se ha desarrollado un nuevo modelo de escala predictiva para el riesgo de hemorragia digestiva aguda en pacientes que toman anticoagulantes orales, basado en cinco factores (no utilización de IBP, enfermedad renal crónica, EPOC, antecedentes de úlcera péptica y cirrosis hepática), que ha sido superior a la escala HAS-BLED. Nuestro paciente tenía una puntuación por esta escala de 1.



La hemorragia activa clínicamente significativa es una contraindicación formal para el tratamiento anticoagulante con ACODs. Si un paciente ha tenido una hemorragia digestiva en el pasado, existe un riesgo de recidiva bajo el tratamiento anticoagulante, pero este hecho no lo contraindica definitivamente.

Dado que el paciente no reside en nuestro área de salud y ante la ausencia de seguimiento posterior por nuestra parte para valoración de la adherencia terapéutica al tratamiento anticoagulante y, teniendo en cuenta, sobre todo, la presencia de FANV con el riesgo tromboembólico que ello implica, indicamos al alta tratamiento anticoagulante con Tinzaparina Sódica 14.000 en inyección subcutánea diaria para posteriormente interrumpir Tinzaparina Sódica y comenzar con Apixabán (dado su perfil de seguridad que se acaba de explicar) cuando corresponda la siguiente dosis de Tinzaparina Sódica, como así dictaminan las Guías de tratamiento anticoagulante. La transición desde una heparina fraccionada a cualquier ACOD es fácil, debiéndose iniciar el anticoagulante en el momento que al paciente le toque la siguiente dosis de heparina, sin precisar intervalos de tiempo más amplios⁶.

Así, en conclusión, y, tras revisar la evidencia científica disponible, indicamos inicio de Apixabán como tratamiento anticoagulante tras realizar transición de Tinzaparina sódica en el paciente de nuestro caso, dada la situación clínica al alta y su situación basal, por su mejor perfil de seguridad gastrointestinal y su menor riesgo de sangrado, con un perfil de eficacia, seguridad y persistencia más favorable con respecto al resto de anticoagulantes de acción directa.

Bibliografía:

1. X.S. Li, S. Deitelzweig, A. Keshishian, M. Hamilton, R. Horblyuk, K. Gupta, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost.*, 117 (2017), pp. 1072-1082.
2. X. Yao, N.S. Abraham, L.R. Sangaralingham, M.F. Bellolio, R.D. McBane, N.D. Shah, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.*, 5 (2016), pp. E003725.
3. P.B. Nielsen, F. Skjøth, M. Søgaard, J.N. Kjældgaard, G.Y. Lip, T.B. Larsen. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitaminK antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.*, 356 (2017), pp. J510.
4. G.Y.H. Lip, F. Skjøth, P.B. Nielsen, J.N. Kjældgaard, T.B. Larsen. Effectiveness and safety of standard-dose nonvitaminK antagonist oral anticoagulants and warfarin among patients with atrial fibrillation with a single stroke risk factor: A nationwide cohort study. *JAMA Cardiol.*, 2 (2017), pp. 872-881.
5. D.J. Graham, M.E. Reichman, M. Wernecke, Y.H. Hsueh, R. Izem, M.R. Southworth, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.*, 176 (2016), pp. 1662-1671.
6. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct oral anticoagulant use: A practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2020;9(13):e017559. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.017559>.



TROMBOSIS AXILAR SECUNDARIA A COLOCACIÓN DE MARCAPASOS

12

Dra. Montero Díaz, I; Dra. Correa Matos, M; Dra. González Nieto, A; Dr. Duarte Torres, J.
Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Cáceres. Cáceres.

Resumen

Los catéteres intravenosos causan traumatismo endotelial e inflamación de la pared de los vasos sanguíneos, lo que puede provocar trombosis, en concreto, trombosis venosa profunda. La mayoría son asociados a catéteres de inserción periférica, no a marcapasos, como es el caso que nos concierne.

A propósito de un caso, realizaremos una revisión en la literatura acerca de dicha patología, así como avances en cuanto a estrategias diagnósticas y terapéuticas.

El caso presentado corresponde a un varón de 55 años, sometido a una colocación de marcapasos los días previos, que acude al servicio de Urgencias por presentar semiología de trombosis venosa profunda. Se diagnostica de trombosis de la vena axilar, y se inicia anticoagulación, sin complicaciones posteriores.

Palabras clave

Upper extremity deep vein thrombosis, Anticoagulants, Pacemaker.

Introducción

Los catéteres intravenosos, ya sean catéteres centrales o aquellos de inserción periférica, causan traumatismo e inflamación endotelial en el vaso sanguíneo, más riesgo, si se colocan en pacientes hipercoagulables, todo ello lleva a una trombosis venosa. Hasta el 70-80% de los eventos trombóticos que ocurren en las venas superficiales y profundas de la extremidad superior, se deben a los catéteres intravenosos, el resto, se debe a compresión mecánica por anomalías anatómicas.

Si bien la trombosis venosa superficial y la flebitis relacionadas con dichos catéteres generalmente se autolimitan una vez retirados, estos pacientes pueden desarrollar trombosis venosa profunda con el consiguiente riesgo de embolia pulmonar. La embolia pulmonar procedente de la trombosis del sistema venoso de miembros superiores, representa aproximadamente el 6% de los casos. Algo más llamativo del caso que presentamos a continuación, es una trombosis venosa profunda de la vena axilar secundaria al implante de marcapasos, ahora bien, ¿sería necesario la retirada de dicho catéter?

Descripción del caso

Presentamos el caso de paciente varón de 55 años de edad, con los antecedentes personales de cardiopatía isquémica crónica, intervenido desde hacía menos de una semana de triple bypass por enfermedad coronaria severa de tres vasos, subsidiaria a tratamiento quirúrgico. Además, en dicha intervención, colocación de marcapasos por trastorno del ritmo cardíaco paroxístico. El paciente presenta antecedentes familiares de primer grado de cardiopatía isquémica precoz y, además, posee otros factores de riesgo cardiovascular conocidos como son el tabaquismo y dislipemia.

En tratamiento habitual con Enalapril 5 mg cada 12 horas, Atorvastatina 80 mg cada 12 horas, AAS 100 mg cada 24 horas, Bisoprolol 2.5 mg cada 24 horas, Furosemida 40 mg cada 24 horas.

Acude a urgencias tras dos días del alta hospitalaria por aumento de tamaño de miembro superior izquierdo, junto con cambios en la coloración y limitación funcional.

En la exploración física destacaba incremento del perímetro y temperatura en la zona bicipital del miembro superior izquierdo con ingurgitación circulatoria, permaneciendo conservado el sistema neurovascular distal, herida quirúrgica sin datos de sobreinfección. El resto de la exploración general y del miembro superior izquierdo no presentaba alteraciones.

Entre los hallazgos de laboratorio, destaca una hemoglobina de 11 g/dL, leucocitos 14.800 células/mm³ con 11.190 células/mm³. Plaquetas 331.000 mg/dL, actividad de protrombina del 79%, tiempo de protrombina de 13 segundos, INR 1.17, fibrinógeno de 9.5 g/dL, dímero D elevado de 6.197 ng/mL, función renal sin alteración, ionograma normal y proteína C reactiva de 64 mg/dL.

En la radiografía de tórax, se aprecia leve derrame pleural izquierdo. Se realizó una ecografía doppler venosa de miembros superiores en la que se observaba la presencia de una masa hiperecogénica, localizada en el interior de la vena axilar con extensión a la vena braquial del miembro superior izquierdo, con permeabilidad de lecho distal.

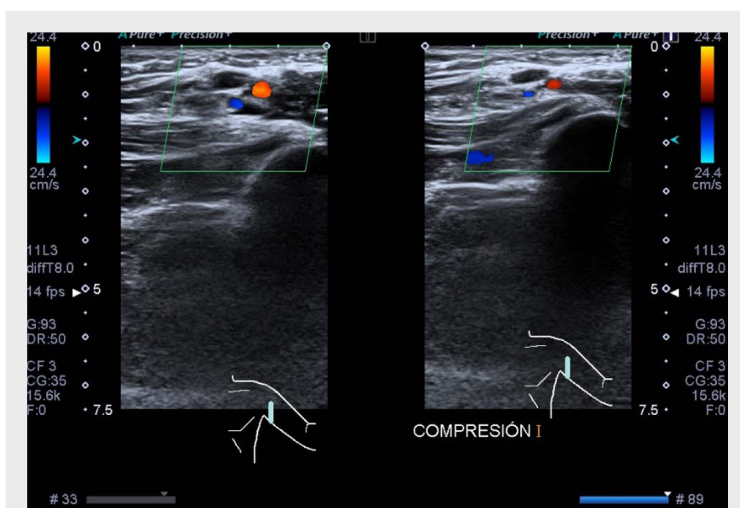


Figura 1. Ecografía doppler de miembro superior izquierdo. Masa hiperecogénica en vena axilar izquierda con extensión a vena braquial.



Figura 2. TAC torácico donde se observa derrame pleural izquierdo (Sd. Postinjurja cardíaca).

Se decidió ingreso en medicina interna para completar estudio y tratamiento. Durante su ingreso, se solicitó tomografía axial computerizada (TAC) toraco-abdominal para descartar origen neoplásico de la trombosis de miembros superiores, donde únicamente se observa derrame pleural izquierdo secundario a cirugía.

Por lo tanto, el paciente fue diagnosticado de trombosis axilo-braquial secundaria a implantación de marcapasos. Se inició tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas, que, tras 48 horas de ingreso, se realiza cambio a anticoagulación oral (Acenocumarol).

Se contacta con radiología intervencionista, siendo desestimado el tratamiento de revascularización en este momento.

TROMBOSIS AXILAR SECUNDARIA A COLOCACIÓN DE MARCAPASOS

12

Posteriormente, dada la buena evolución del paciente, fue dado de alta manteniéndose con pauta de Acenocumarol durante al menos 3 meses, siendo revisado en consulta externa monográfica de enfermedad tromboembólica, donde se realizará estudio genético del factor V de Leiden (mutación 05-06) y factor XI de la coagulación (20-21-0 gA gen de la Protrombina).

Discusión y conclusiones

La trombosis venosa profunda de la extremidad superior, representa del 1 al 4% de todos los casos de trombosis venosa profunda. Se trata de una entidad rara, con una incidencia anual estimada de 1 ó 2 casos por cada 100.000 habitantes. En la mayoría de los casos, dichas trombosis son secundarias a la colocación de un dispositivo o catéter o con estados protrombóticos (trombofilia, neoplasia maligna,...). En el primero de los casos, la incidencia de trombosis depende del acceso del catéter, tipo de catéter así como su posicionamiento final. Así, en varios estudios multicéntricos, se obtiene como resultado que la mayoría de las trombosis venosas profundas, son debidas a catéteres de inserción periférica (PICC), siendo mucho menos frecuente debidas a colocación de dispositivos centrales, tipo marcapasos. Si bien es cierto, que existen otros factores de riesgo que predisponen a dicha patología, como son haber tenido un antecedente de trombosis venosa profunda, estados protrombóticos o haber estado en tratamiento con terapia hormonal.

En cuanto a la clínica, en un porcentaje importante, hasta un 15 por ciento de los casos de trombosis venosa profunda relacionada con catéter, puede ser asintomática. En el caso de ser sintomática, puede darse como flebitis, que se refiere a una reacción inflamatoria dentro de la vena que da lugar a clínica de dolor, sensibilidad, induración y/o eritema a lo largo del trayecto del vaso. La obstrucción de las principales venas torácicas, puede causar edema (generalmente unilateral) de la mano y el brazo, dependiendo de la extensión del flujo venoso central de la extremidad superior.

En la exploración física, se objetiva inflamación de la extremidad afecta y en ocasiones, cianosis de los dedos de la mano. La tromboflebitis superficial puede aparecer en afectación de las venas superficiales asociadas.

El diagnóstico de sospecha es clínico, pero el diagnóstico de confirmación precisa de la realización de una prueba de imagen, generalmente la ecografía doppler. El dímero D es útil para excluir la presencia de trombosis, pero no excluye la estenosis venosa sin trombosis como origen de los síntomas. La ecografía modo B y la ecografía doppler color se han empleado para el diagnóstico de la obstrucción venosa profunda. La no compresibilidad de la vena en la ecografía modo B con o sin trombo intraluminal visible es el principal criterio para el diagnóstico de la trombosis venosa. Esta técnica presenta una sensibilidad del 97% y una especificidad del 96%. Las desventajas de la ecografía son que se trata de una técnica radiólogo dependiente y que el trombo mural no oclusivo y el trombo en las venas subclavas o innominadas proximales, pueden no visualizarse de manera adecuada como resultado de la sombra acústica de la clavícula y el esternón subyacente.



En ocasiones se puede realizar una flebografía por tomografía computarizada para confirmar o excluir el trombo de la vena central. Es también importante realizar un cribado de trombofilia dada la elevada prevalencia de estado trombofílico subyacente en pacientes con trombosis venosa profunda de extremidad superior.

Los objetivos en el manejo de la trombosis venosa de la extremidad superior relacionada con el catéter incluyen el alivio de los síntomas, la minimización del riesgo de embolización y retirada del acceso intravenoso si es posible.

A pesar de la falta de estudios que demuestren la seguridad y la eficacia de la anticoagulación para las trombosis venosas profundas (TVP) de las extremidades superiores, la terapia anticoagulante sigue siendo la piedra angular de la terapia con el objetivo de aliviar los síntomas agudos y prevenir la embolia pulmonar.

En pacientes con TVP aguda de las extremidades superiores que afecta a las venas axilares o más proximales, se recomienda la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular o antagonistas de la vitamina K, siempre que no haya contraindicaciones, con o sin extracción del catéter.

Para los pacientes que tienen una necesidad continua del catéter, como es nuestro caso, es razonable administrar terapia anticoagulante sin retirar el catéter, siempre que el dispositivo siga funcionando y su punta esté bien posicionada. Ahora bien, no se ha definido la duración óptima de la anticoagulación cuando el catéter permanece colocado. Las pautas de la ACCP recomiendan continuar con la anticoagulación siempre que el catéter venoso central permanezca en su lugar.

Para la mayoría de los pacientes con catéteres permanentes en las extremidades superiores, se recomienda no administrar anticoagulación profiláctica, siempre individualizando cada caso.

En el caso que nos concierne, sería recomendable iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. La pregunta sería, ¿cuánto tiempo estaría indicado anticoagular a nuestro paciente, sabiendo que continúa con marcapasos, siempre que éste esté normoposicionado y sin datos de sobreinfección?.

Bibliografía:

1. Kucher N. Práctica clínica. Trombosis venosa profunda de las extremidades superiores. N Engl J Med 2011; 364:861.
2. Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, et al. Catéteres venosos centrales de inserción periférica y trombosis relacionada con catéteres venosos centrales en pacientes poscríticos. Cuidados Intensivos Med 2011; 37:284.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Terapia antitrombótica para la enfermedad de TEV: guía CHEST e informe del panel de expertos. Pecho 2016; 149:315.
4. Rajasekhar A, Streiff MB. Cómo trato la trombosis venosa profunda de las extremidades superiores relacionada con el dispositivo de acceso venoso central. Sangre 2017; 129:2727.



TROMBOCITOSIS ESENCIAL Y SÍNDROME DE BUDD-CHIARI HIPERAGUDO: INFRECUENTE Y PELIGROSO

13

Dr. Oliveira Morales, VA¹; Dr. Martínez Giles, MJ¹; Dr. Soto García, M¹
Servicio de Medicina Interna. Hospital Don Benito-Villanueva. Badajoz.

Resumen

La trombocitosis esencial (TE) es un síndrome mielodisplásico caracterizado por la sobreproducción plaquetaria a nivel medular, asociado principalmente a mutaciones del gen JAK2V617F hasta en un 60% de los casos. Existen diferentes escalas de estratificación y profilaxis farmacológica de acuerdo al riesgo. Se presenta el caso de una mujer de 34 años de edad que acude al servicio de urgencias por dolor abdominal, ascitis y mal estado general con inestabilidad hemodinámica de menos de 12 horas de evolución, precisando ingreso en la unidad de cuidados intensivos y traslado a la unidad de trasplante hepático, tras confirmarse la presencia de trombosis portal y de venas suprahepáticas a pesar de realizar previamente tratamiento anticoagulante con anti VKA.

La presentación simultánea de dos eventos trombóticos, ya de por sí infrecuentes, pone de manifiesto el alto riesgo trombótico que puede llegar a representar la TE.

Caso clínico

Mujer de 34 años de edad acude al servicio de urgencias hospitalarias, derivada desde atención primaria, por dolor en región dorso lumbar de menos de 12 horas de evolución, de aparición brusca, moderada intensidad en inicio progresando a gran intensidad, carácter sordo, mal localizado. No clínica febril ni urinaria. Comenta además aumento de perímetro abdominal. A la llegada a urgencias paciente con mal estado general, diaforética, presión arterial imperceptible. Se realiza manejo inicial en área de observación con monitorización de constantes vitales y restitución hídrica, analítica urgente y prueba de imagen, dado resultados, ingresa en unidad de cuidados intensivos y posteriormente es derivada a centro de referencia de la provincia.

Antecedentes personales: trombocitosis esencial con mutación JAK2 en tratamiento con hidroxiurea. Trombosis de vena subclavia, yugular externa e interna, de lado izquierdo, en el año 2019 en tratamiento con Acenocumarol. Embarazo 8 años previos sin complicaciones. Exfumadora.

Exploración física inicial

TA: imperceptible. FC: 120 lpm. FR 28 rpm. Saturación de oxígeno 99%. Glucemia: 100 mg/dL.

Diaforesis profusa. Mal aspecto general. Taquipnea. Piel: palidez cutáneo mucosa acentuada. Tórax: murmullo vesicular conservado. Ruidos cardíacos rítmicos taquicárdicos sin soplos. Abdomen distendido, matidez cambiante, blando, ruidos hidroaéreos presentes, oleada ascítica, no signos de irritación peritoneal, doloroso a la palpación difusa, de predominio de hipocondrio derecho, puño percusión lumbar negativa bilateral. Extremidades: no edemas en miembros inferiores, pulsos pedios presentes, no datos de TVP.



Pruebas complementarias

- Analítica:
 - Hemograma: hemoglobina 16 gr/dL, hematocrito 50%, plaquetas 255.000 y leucocitos $17260 \times 10^9/L$ (84% de PMN).
 - Coagulación: INR 7,85, actividad de protrombina 9%, tiempo de protombina 22 segundos, dímero D 2.654 UI/L.
 - Bioquímica: glucosa 82 mg/dL, urea 28 mg/dL, creatinina 0,89 mg/dL. Sodio 135 mmol/L, potasio 3,78 mmol/L, amilasa 46UI/L, bilirrubina total 1,88 mg/dL, LDH 493 UI/L, GOT 103 UI/L, TGP 66 UI/L, PCR 7,3.
 - Gasometría venosa: pH 7.17, P CO_2 52,3, HCO_3 18,7 mmol/L, lactato 7.3.
- Vitamina B 12 y fólico: normales.
- Serologías: VIH 1-2: negativo. VHA-IgM: negativo. VHB: HBs Ag (negativo), anti HBc (negativo), anti HBs (positivo 393). VHC: negativo.
- Autoinmunidad: cuantificación IgG 516 (baja), IgA e IgM, normales. Proteinograma: elevación de alfa-1, prot fase aguda. ANA, AMA, Anti-LKM1, AML, ANCA, anticardiolipina IgG e IgM, Anti- β 2 glicoproteína 1 IgG e IgM: negativos. AFP: normal.
- Estudio de coagulopatía: factor V <20%, anticoagulante lupico: negativo. Estudio de trombofilia: antitrombina 56% (bajo), fibrinógeno Clauss 146 (bajo), factor II, V, VII, IX, X y XIII: bajos. Factor XI, XII y Von Willebran normales.
- TAC de abdomen: hepatomegalia severa con marcada disminución de la atenuación del parénquima hepático, con ausencia de visualización de las venas suprahepáticas y marcada disminución del calibre de la VCI intrahepática por estenosis severa distal y abundante ascitis en cavidad peritoneal y pélvica, hallazgos compatibles con Sd de Budd-Chiari. Tampoco se visualizan ramas portales intrahepáticas derechas y la porta hepática está parcialmente replecionada hasta su unión con la VMS también por trombosis parcial. Leve esplenomegalia y no hay colaterales porto-sistémicas.

Diagnóstico inicial

Síndrome de Budd-Chiari hiperagudo. Trombosis portal parcial. Trombocitosis esencial con mutación JAK2.

Evolución y tratamiento

Dado resultados paraclínicos con diagnóstico de síndrome de Budd-Chiari hiperagudo y trombosis portal parcial, mal estado general, se comenta caso con unidad de cuidados intensivos. Se ingresa a la unidad de intensivos e inicia anticoagulación parenteral con heparina no fraccionada, con dosis de 5.000 UI en bolo intravenoso, y posteriormente 1.300 UI/hora en perfusión con ajuste para mantener un TTPa entre 1,5 y 2,5 veces el valor control, según guías clínicas. Se comenta caso con unidad de digestivo de referencia, dada complejidad del caso, realizando traslado de paciente.

Se descarta posibilidad de realización de TIPS o procedimiento radiointervencionista dada trombosis portal completa y coagulopatía durante su evolución. En su estancia en planta comienza a presentar clínica y datos paraclínicos de insuficiencia hepática, con abordaje multidisciplinario tanto por digestivo como hematología, sin recanalización a pesar de tratamiento anticoagulante, enoxaparina (heparina de bajo peso molecular) a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas. Ingresa en unidad de cuidados intensivos catalogada código 0 para trasplante hepático.



TROMBOCITOSIS ESENCIAL Y SÍNDROME DE BUDD-CHIARI HIPERAGUDO: INFRECUENTE Y PELIGROSO

13

Se realiza trasplante hepático de donante cadáver, con ascenso brusco de transaminasas durante su evolución, categorizada de isquemia aguda en segmentos hepáticos 6, 7 y 8, con vasos de injerto permeable en TAC de abdomen con contraste.

Se mantuvo anticoagulación con enoxaparina (1 mg/kg/12h) y antiagregación con aspirina dada indicación de hematología, e inmunosupresión indicada por el equipo de trasplante hepático, con terapia triple clásica de esteroides en quirófano y posteriormente MMF y tacrólimus.

Evoluciona de forma favorable posteriormente, sin otras complicaciones, siendo egresada a planta. Presenta también evolución favorable en planta siendo egresada.

En seguimiento en consultas por parte de hematología ha requerido disminución de dosis de hidroxiurea por leucopenia y trombopenia, posiblemente por interacción con inmunosupresión por trasplante, y mantiene anticoagulación con Acenocumarol, dados antecedentes y complicaciones. Por parte de equipo de trasplante ha sido complicado el manejo del tratamiento inmunosupresor, actualmente con tacrolimus en monoterapia.

Hasta el momento mantiene buena función hepática.



Figura 1. Tomografía Axial Computarizada con contraste endovenoso en fase portal. Ausencia de flujo de venas suprahepáticas. Flujo parcial a nivel portal.



Figura 2. Tomografía Axial Computarizada con contraste endovenoso. Control de imagen tras trasplante hepático.

Discusión y conclusiones

La trombocitosis esencial (TE) es un síndrome mielodisplásico caracterizado por sobre producción plaquetaria a nivel medular, asociado principalmente a mutaciones del gen JAK2V617F hasta un 60% de los casos. Esta entidad conlleva un riesgo incrementado de fenómenos trombóticos, tanto arteriales como venosos e incluyen sitios inusuales de presentación. De este conocimiento, parte el hecho de diferentes escalas de estratificación de riesgo trombótico y profilaxis farmacológica en pacientes de riesgo intermedio y alto con ácido acetilsalicílico a dosis de 81 mg diarios^{1,2}.

El síndrome de Budd Chiari, trombosis de las venas suprahepáticas, tiene una presentación infrecuente, siendo la mayor parte de los casos de causa idiopática, sólo menos del 1%



son secundarios. La trombocitosis esencial con mutación del JAK2 en diferentes series está asociada al 7-14% de los casos. La presentación puede ser de forma aguda, con dolor abdominal, ictericia, ascitis, datos de insuficiencia hepática, o crónica con una clínica más larvada, hasta el 10% de los casos pueden ser asintomáticos. Para el diagnóstico es necesario confirmar con estudio de imagen el grado de afectación, empleando desde técnicas Doppler, TAC contrastado o RMN hepática. La presentación hiperaguda, con datos de insuficiencia hepática aguda, es infrecuente, con alta mortalidad intrahospitalaria (60%), pudiendo requerir trasplante hepático hiperagudo, como es el caso. También, se pueden emplear métodos intervencionistas como la angioplastia con stents, fibrinolisis con abordaje transcutáneo, individualizando cada caso. La mayoría de las veces (40-60% de los casos) puede ocurrir recanalización espontánea con la anticoagulación³.

La trombosis portal, incluye una forma de presentación muy inusual de evento trombotico, y más aún en pacientes no cirróticos. En estos pacientes, existe generalmente un estado protrombotico subyacente. Hasta el 50-60% de los casos están asociados con síndromes mielodisplásicos como la policitemia vera (PV) o TE, con mutación del gen JAK2. Otras causas son las trombofilias hereditarias, infecciones locales o trauma. Para el diagnóstico se puede valer la ecografía como abordaje inicial y posteriormente TAC contrastado. La sintomatología de presentación, sobre todo en formas agudas es inespecífica, dolor abdominal, fiebre, mal estar general, salvo que exista isquemia mesentérica asociada con inestabilidad hemodinámica asociada⁴.

La presentación simultanea de dos eventos tromboticos, ya de por sí infrecuentes, nos pone de manifiesto el alto riesgo trombotico que puede llegar a representar la TE en la práctica clínica. El tratamiento en ambas instancias de forma aguda consiste en anticoagulación o abordaje intervencionista. En fase aguda estaría indicado el uso de heparina sódica o heparina de bajo peso molecular y posteriormente el uso de fármacos antiVKA como el acenocumarol. Si bien existen diferentes estudios con el uso de anticoagulantes directos, se recomienda la prescripción individualizada a cada caso. En estos casos es importante el conocimiento y manejo de la anticoagulación, ya que hasta un 60% de los casos, dependiendo de las series de estudio, pueden recanalizar con una adecuada estrategia terapéutica anticoagulante.

En casos con asociación con TE se debe iniciar hidroxiurea como primer agente para control de enfermedad y evitar recurrencia o el desarrollo de nuevos eventos tromboticos^{3,4}.

Por último, destacar lo importante y relevante de una actitud terapéutica coordinada con equipos multidisciplinarios en el manejo de casos complejos como el presentado.

Bibliografía:

1. Tefferi, A., & Barbui, T. (2020). Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. [INTERNET] American journal of hematology, (cited in 05/12/2022) 95(12), 1599–1613. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajh.26008>.
2. Tefferi, A., & Pardanani, A. (2019). Essential thrombocythemia. [INTERNET] The New England Journal of Medicine, (cited in 05/12/2022) 381(22), 2135–2144. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1816082>.
3. Coilly, A., Potier, P., Broué, P., Kounis, I., Valla, D., Hillaire, S., Lambert, V., Dutheil, D., Hernández-Gea, V., Plessier, A., Vilgrain, V., & Bureau, C. (2020). Budd-Chiari syndrome. [INTERNET] Clinics and research in hepatology and gastroenterology, (cited in 05/12/2022) 44(4), 420–425. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.03.015>.
4. Intagliata, N. M., Caldwell, S. H., & Tripodi, A. (2019). Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. [INTERNET] Gastroenterology, (cited in 05/12/2022) 156(6), 1582–1599.e1. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.265>.



ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

14

Dr. Muñoz García, P¹; Dra. Zapata Mateos, MS²; Dra. Moya Ramírez, L³; Dra. Aguirado Sánchez, RM⁴.

¹Residente de primer año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. ²Adjunto facultativo supervisor de Medicina Interna. Hospital de Mérida. ³Residente de quinto año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. ⁴Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital de Mérida. Badajoz.

Presentación del caso

Paciente de 77 años con antecedentes de alergia a sulfamidas, hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipemia, infarto agudo de miocardio inferior no revascularizado, Flutter auricular no anticoagulado, hiperuricemia, artritis gotosa, litiasis renal, hipertrofia benigna prostática, divertículo vesical e intervenido de absceso subrenal izquierdo. Exfumador con enolismo activo (1-2 vasos de vino + 1 cerveza diaria). Ingresa por empeoramiento de su disnea habitual hasta hacerse en reposo en los últimos 7 días con ortopnea, tos sin expectoración, astenia moderada y aumento del perímetro abdominal con edemas en extremidades inferiores sin recorte de diuresis. Pérdida de masa muscular con pérdida de peso no cuantificada. No fiebre.

A la exploración destaca un abdomen globuloso, blando, depresible, sin dolor a la palpación. No signos de peritonismo. Oleada ascítica presente. Hernia umbilical no complicada y edemas con fóvea hasta las rodillas sin signos de trombosis venosa profunda.

En analítica destaca hemoglobina 9.6 g/dL con plaquetas y serie blanca normal, coagulación sin alteraciones, función renal e iones conservados, bilirrubina 1.16 mg/dL, albúmina 3.74 g/dL, GPT 25 UI/L, GOT 50 UI/L, amilasa 80 UI/L, LDH 372 UI/L.

Se procede a realizar paracentesis con resultados de: hematíes 4.000 UI/mm³, leucocitos 139 UI/mm³ (N 19%, L 91%), glucosa 117 mg/dL, proteínas 1.23 g/dL, albúmina ascítica 0.79 g/dL, amilasa 24 mg/dL, LDH 70 UI/dL.

Ecografía abdominal con signos de hepatopatía crónica, hipertrófica con ecoestructura heterogénea y bordes lobulados. Esplenomegalia homogénea. Nefrolitiasis no obstructiva. Moderada cantidad de líquido libre en todos los espacios con discreto derrame pleural izquierdo.

Colonoscopia y endoscopia sin hallazgos relevantes.

Resonancia abdominal con hígado de tamaño levemente aumentado, contornos nodulares en relación con signos de hepatopatía crónica. Se observa gran masa heterogénea de bordes mal definidos, que ocupa segmentos 5, 6, 7 y 8. Se muestra hiperintensa respecto al parénquima en secuencias potenciadas en T2, con marcada restricción en la secuencia de difusión. Mide aproximadamente 12 x 13 x 15 cm (AP x T x CC). En el estudio con gadolinio, se observa captación ávida en fase arterial, predominantemente periférica con realce progresivo al resto de la lesión en las sucesivas fases del contraste. El en centro se observa zona mal definida que no capta contraste sugerente de necrosis. En el espesor de la lesión, se visualizan varios radicales biliares dilatados sin contenido claro en su interior. A su vez se identifica una trombosis portal extensa.

Biopsia hepática con resultados de anatomía patológica que confirman un adenocarcinoma moderadamente diferenciado compatible con un colangiocarcinoma intrahepático.

Se realizó **PET-TAC** con hallazgos de lesión nodular pulmonar derecha con elevado metabolismo y alta probabilidad de malignidad. Gran masa hipermetabólica en lóbulo hepático derecho compatible con proceso neoplásico. Dos adenopatías en hilio hepático y en la proximidad de la vena porta con alta probabilidad de malignidad.



Al alta se inicia tratamiento con tinzaparina sódica (HBPM) 14.000 UI inyección subcutánea cada 24 horas dado los antecedentes de flutter auricular con proceso oncológico activo actual y hallazgos de trombosis venosa portal secundaria. La importancia de la tinzaparina viene dada por el aumento de la probabilidad de TEP con el agravante de ser un paciente oncológico con trombosis portal, ya que el riesgo de mortalidad aumenta radicalmente en los primeros 30 días en la escala PESI.

Discusión

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es la formación de trombos en territorio venoso (TVP), que tienen la probabilidad de desprenderse del endotelio, provocando una obstrucción vascular con posterior isquemia, allá donde finalicen. Como factores de riesgo adquiridos destacan edad avanzada >75 años (la probabilidad es 8 veces mayor en mayores de 80 años respecto a los menores de 50 años), obesidad, inmovilización, diabetes *mellitus*, embarazo y postparto, viajes prolongados, traumatismos, neoplasias (como el caso de nuestro paciente) y cirugía.

Centrándonos en el papel que tienen las neoplasias, cabe destacar que el 20% de los pacientes con una ETV presentan una neoplasia; mientras que el 11% con neoplasia desarrollan una ETV sintomática.

Cabe destacar que no todos los procesos oncológicos tienen la misma probabilidad de producir una ETV. Los más trombogénicos son: cáncer de páncreas, neoplasias hematológicas, cáncer de pulmón, cáncer en cavidad gástrica y neoplasias cerebrales.

Con el envejecimiento de las poblaciones en los países desarrollados, también se está viendo un aumento de la incidencia del mismo, con una tasa de incidencia anual entre 40-120 por cada 100.000 habitantes según el país. En la población infantil, se observa una incidencia de 53-57 casos por 100.000 habitantes en medio hospitalario, y 1.4-1.5 por cada 100.000 en la población general.

Conclusión

Una vez tratada la importancia de esta patología, volvemos a centrarnos en la influencia del cáncer sobre la ETV, ya que no podemos obviar que el tratamiento se encuentre en las mismas condiciones de alguien que carezca una patología neoplásica.

Se realizaron 5 estudios aleatorizados con HBPM (como, por ejemplo, la tinzaparina usado en nuestro caso clínico) frente al tratamiento convencional de la ETV (heparina con anti-Vitamina K (AVK)). En 2003 ya se documentó una reducción de la recurrencia de ETV con HBPM respecto a tratamiento previo (una reducción de recurrencias de hasta un 40%) sin aumento de procesos hemorrágicos. Desde entonces, la HBPM se ha convertido en el tratamiento estándar, pero no olvidemos que, por el hecho de ser un paciente oncológico, la probabilidad de recurrencias es más alta respecto a un no oncológico (7-9% en oncológicos, respecto a un 1.5-3% en no oncológico).

En los años posteriores se realizaron estudios con los Nuevos ACO, ya que su administración oral era más conveniente y mejoraba la adherencia al tratamiento, que de forma indirecta también se traducía como un menor coste comparado con las HBPM. Se probó un estudio aleatorizado sin enmascaramiento comparando Edoxabán con HBPM en pacientes con cáncer.



ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

14

Se procedió con dosis de Edoxabán de 60 mg cada 24 horas, y 30 mg en dosis reducidas (para insuficiencia renal moderada, bajo peso corporal y por toma de inhibidores de Glucoproteína P) que se iniciaría después de 5 días de tratamiento con HBPM y se mantendría durante 6 meses. El estudio demostró que el Edoxabán no era inferior a la HBPM (dalteparina): HR=0.97; IC 95%; 0.70 - 1.36). Sin embargo, se observó un aumento de hemorragias en el grupo que tomaba Edoxabán (6.9%), respecto al de la HBPM (4%), ya que esta diferencia parece estar relacionada con la alta tasa de hemorragia en pacientes con neoplasias gastrointestinales.

Se realizó posteriormente un estudio similar que comparó Rivaroxabán con la HBPM (dalteparina), que en este caso sí que el rivaroxabán concluyó con una reducción de recurrencias de ETV (HR = 0.43; IC 95%; 0.19 - 0.99), aunque las tasas de hemorragia en los 6 primeros meses fueron del 6% (para rivaroxabán) y 4% (para dalteparina). Tras los 6 meses, las tasas de hemorragias aumentaban a un 13% versus al 4% respectivamente.

La evidencia disponible actualmente describe que los pacientes con cáncer gastrointestinal, insuficiencia renal crónica y TEP deben recibir tratamiento con HBPM. En el resto de los casos con riesgo hemorrágico bajo, neoplasia no gastrointestinal sin otras contraindicaciones, se puede optar por HBPM, edoxabán o rivaroxabán, según el juicio médico y preferencias del paciente. En aquellos que tomen HBPM durante 3-6 meses (ya que tras esos 3-6 meses la probabilidad de recidiva de ETV llega a su fase meseta y comienza disminuir) se puede optar posteriormente a un cambio a un anticoagulante oral, según el riesgo de recurrencia de ETV y el éxito de la terapia contra el cáncer.

Ya que el riesgo de recurrencia es más alto que en la población general en los pacientes oncológicos, se administra anticoagulación de forma indefinida tras el primer episodio de ETV. Actualmente hay poca evidencia, pero se piensa que una vez tratado y superado el cáncer, el riesgo de recurrencia disminuye y se podría suspender la anticoagulación. Sin embargo, aún no hay suficientes estudios que lo abalen.

El uso de filtros venosos está indicado cuando la anticoagulación no es posible, ya sea por hemorragia activa o riesgo hemorrágico alto. Sin embargo, en ausencia de anticoagulación en estos pacientes, el riesgo de ETV es muy alto. No hay evidencia que respalde el uso de filtros en vena cava como tratamiento junto a la anticoagulación en pacientes oncológicos.



Bibliografía:

1. F. Aguilar rodríguez, o. Bisbal pardo et al. Hospital universitario 12 de octubre. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 7ª edición. Madrid: editorial medicina distribuna; 2012. 419-437.
2. Thompson bt, hales ca, mandel j, wilson kc. Diagnosis of acute pulmonary embolism. [Internet]. Uptodate. 2011.
3. Lee ayy, levine mn. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation. 2003; 107: I-17-i-21.
4. Stravos v, guy m. Et al. Guía esc para diagnóstico y tratamiento de embolia pulmonar aguda. Rev. Esp. Cardiol. 2020; 73(6): 497 E1 - 497 e58.



¿Y MI PACIENTE?

15

Dra. Córdoba Bueno, S; Dr. Arévalo Lorigo, JC; Dra. González González, P; Dr. Gallardo Sánchez, JD.
Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz.

Resumen

La fibrilación auricular es una de las arritmias más frecuentes y una de las principales causas de complicaciones embólicas. En un abordaje holístico debemos atender a tres aspectos fundamentales: la prevención de sus complicaciones embólicas mediante una adecuada estrategia anticoagulante, el control de la arritmia o al menos de la frecuencia cardíaca y por último el control de las comorbilidades (estrategia ABC¹).

Presentamos un paciente de 73 años de edad ingresado por infección por SARS-Cov-2. Durante su ingreso se detecta una fibrilación auricular no conocida previamente con un bajo riesgo de complicaciones embólicas determinado por la escala CHADs VasC. Discutimos la elección de antiacoagular o no anticoagular al paciente en base a la evidencia actual y las recomendaciones de las guías.

Presentación del caso

Paciente varón de 73 años de edad independiente para las actividades básicas de la vida diaria, exfumador desde hace 30 años y diagnosticado de SAHS moderado. Ingresó en el servicio de Medicina Interna por tos con expectoración escasa verdosa y fiebre de hasta 38 °C, siendo COVID+ desde la semana previa. En la gasometría arterial basal se apreciaba una insuficiencia respiratoria parcial con pO₂ 64.4 y saturación de oxígeno 93.9%, con pH, pCO₂ y bicarbonato en rangos de normalidad.

Desarrollo del caso

Al ingreso el paciente se encontraba estable hemodinámicamente y eupneico en reposo, a destacar a la auscultación cardíaca un ritmo irregular controlado sin soplos. En la analítica: hemograma en rango salvo linfopenia (1.37 mil/mm³) con monocitosis (1.13 mil/mm³), coagulación en rango salvo elevación de fibrinógeno (1.074 mg/dL) y bioquímica en rango salvo elevación de transaminasas (GOT 50 UI/L, GPT 70 UI/L) y PCR (154.9 gr/L). Así mismo, en la radiografía de tórax destacaba un dudoso aumento de densidad en base pulmonar izquierda, y en el electrocardiograma una fibrilación auricular (FA) a 100 lpm, sin alteraciones de la repolarización. Durante dicho ingreso el paciente evolucionó favorablemente con el tratamiento pautado, presentando mejoría clínica (sin fiebre ni insuficiencia respiratoria al alta) y analítica (ausencia de linfopenia con descenso de fibrinógeno, transaminasas y PCR), y conservando su función renal con una creatinina de 0.95 mg/dL.

Con respecto a la FA (de cronología incierta, el paciente se encuentra asintomático antes y durante el ingreso con respecto a la misma), se calculan el riesgo trombótico (CHAD-VASC que fue de 1 punto) y hemorrágico (mediante HAS-BLEED que fue de 1) decidiéndose iniciar tratamiento con dabigatrán a dosis de 150 mg cada 12 horas y se derivó a las consultas de cardiología para continuar estudios pendientes (Ecocardiograma, Holter...). En esta consulta se realiza ecocardiograma que muestra una aurícula izquierda ligeramente dilatada y patrón de llenado mitral con onda E única, en relación con dicha FA, sin otras alteraciones estructurales ni valvulopatías, manteniendo la estrategia anticoagulante y añadiendo al tratamiento bisoprolol a dosis de 2.5 mg cada 24 horas.



Discusión y conclusiones

La FA es una de las arritmias más frecuentes, especialmente en la población mayor (aproximadamente 17.7% en mayores de 80 años, Estudio OFRECE²), y una de las principales causas de ictus embólicos. Es por ello que deberemos plantearnos la siguiente pregunta: ¿está indicado el inicio de anticoagulación? El principal parámetro que nos guía hacia la respuesta son las escalas de riesgo, fundamentalmente el CHADS2VASc, donde se tiene en cuenta el sexo y la edad de nuestro paciente, así como si presenta insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad vascular o tromboembólica o ictus asociados. Si obtenemos en dicho score una puntuación igual o mayor a 2 puntos estará indicado el inicio de anticoagulación según las últimas guías de la sociedad europea de cardiología (ESC), mientras que si obtenemos 0 puntos su indicación no es robusta. Finalmente tendríamos a aquellos pacientes “en tierra de nadie o zona gris”; es decir, aquellos con un CHADS2VASc de 1 punto, como señalábamos en nuestro paciente. En estos pacientes estaría recomendada (no indicada) la anticoagulación si asociaran algún factor de riesgo, y teniendo también en cuenta su relevancia en un posible ictus futuro, siendo el principal de todos ellos la edad del paciente³. Las guías de 2021 de la EHRA indican por otra parte que la puntuación del HAS-BLED score (riesgo de sangrar) no es una contraindicación para iniciar el tratamiento, así como la fragilidad que presente nuestro paciente⁴.

Es por ello que la pregunta que deberíamos hacernos es, más concretamente, ¿deberíamos iniciar la anticoagulación en este paciente en particular? Como se mencionaba anteriormente, la incidencia de la FA aumenta con la edad, así como la incidencia y severidad de los ictus, y además se asocia a pacientes con numerosas comorbilidades. En esas mismas guías se opta por una estrategia individualizada a las condiciones de cada paciente, especialmente en aquellos donde la indicación de un determinado tratamiento tiene menos evidencia. En nuestro caso particular nuestro paciente tiene ciertas singularidades que nos pueden ayudar a establecer nuestra indicación. En primer lugar, su edad se aproxima a los 75 años, ¿por qué habríamos de retrasar el inicio del tratamiento dos años, si sabemos que a mayor edad, más posibilidad de complicaciones? En segundo lugar tiene otros factores que le podrían incrementar su riesgo trombótico: el contexto de una infección por SARS-Cov2, de la cual ya se ha definido su estado proinflamatorio y procoagulante en la literatura⁵; y la dilatación de la aurícula izquierda, uno de los principales focos de origen de los émbolos dado el estasis sanguíneo al que conduce⁴. Es por ello que a aquellas personas recién diagnosticados de FA, como nuestro paciente, y siguiendo las recomendaciones, se debe realizar un ecocardiograma transtorácico⁶.

Por lo tanto, nuestro paciente con un CHADS2VASc = 1 punto asociado a las circunstancias descritas tendría justificado el inicio de tratamiento con anticoagulantes⁴ (Tabla 1).

A FAVOR	EN CONTRA
CHADS2VASc = 1	Edad
Dilatación auricular	
Situación aguda procoagulante	Nuestro paciente no presentaba contraindicación para la anticoagulación

Tabla 1. ¿Está indicado iniciar la anticoagulación en mi paciente?
(Tabla de elaboración propia).



Una vez establecida la indicación de anticoagulación, ¿qué anticoagulante oral utilizaríamos en nuestro paciente? Lo primero que deberíamos diferenciar es si nuestro paciente tiene FA valvular o no. Dado que el caso de nuestro paciente es una FA no valvular, las guías de 2021 de la EHRA señalan que los anticoagulantes orales no vitamina K-dependientes serían los de primera elección, según los resultados en los estudios comparativos más recientes, y especialmente en personas mayores, como era nuestro paciente. Además, una ventaja añadida en la situación de pandemia que vivimos actualmente es que este tipo de anticoagulantes no precisa de una monitorización continua (como sí era necesario con los anticoagulantes vitamina K-dependientes), por lo que pueden evitar acudir frecuentemente a su centro de salud y exponerse al riesgo de contagio⁴.

Dentro de los distintos anticoagulantes orales no vitamina K-dependientes de los que disponemos los estudios no destacan a uno sobre los otros salvo en determinadas ocasiones como la función renal o el riesgo de sangrado. Dabigatrán es uno de los anticoagulantes que mayor eficacia y seguridad ha demostrado.

Por lo tanto, como conclusiones podríamos decir que:

- La terapia anticoagulante precisa de un abordaje individualizado, tanto en inicio como en la elección de fármacos.
- El principal parámetro para decidir el inicio de la terapia es el CHADS2VASc, si bien es cierto no es el único.
- La edad es uno de los principales factores de riesgo de embolia en los pacientes con FA.
- En la FA no valvular la principal elección son los anticoagulantes orales no vitamina K-dependientes frente a los vitamina K-dependientes.

Bibliografía:

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):507] [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):546-547] [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Oct 21;42(40):4194]. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, Permanyer-Miralda G, Chorro FJ, Anguita M, Roig E; OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. Rev Esp Cardiol. 2014 Apr;67(4):259-69.
3. Cosín-Sales J. ¿Anticoagulamos al paciente con CHA2DS2-VASc de 1? Actualidad en Cardiología Clínica (SEC). 2017. Marzo: 4-5.
4. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation [published correction appears in Europace. 2021 Jun 28;:]. Europace. 2021;23(10):1612-1676. doi:10.1093/europace/euab065.
5. Barrios-López JM, Rego-García I, Muñoz Martínez C, et al. Ictus isquémico e infección por SARS-CoV-2, ¿asociación casual o causal?. Neurología. 2020;35(5):295-302. doi:10.1016/j.nrl.2020.05.002.
6. Pavón-Jiménez R, García-Medina D, Villagómez-Villegas D. ¿Debemos medir siempre el tamaño de la aurícula izquierda en pa-cientes con fibrilación auricular? ¿Cómo? ¿Por qué? Cardiacore. 2010;45(3):93-5. doi: 10.1016/j.carcor.2010.06.004.



VACUNA CONTRA LA COVID 2019 Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

16

Dra. Zelaia Calvo, I; Dr. Torres García, E; Dra. Fuentes Pulido ML; Dra. Carrasco Brenes, E.
Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.

Resumen

El perfil de seguridad de las vacunas contra la COVID19 mostrado en ensayos clínicos aleatorizados es bueno, siendo las reacciones adversas leves-moderadas las más frecuentes (dolor local, fiebre, mialgias...)^{1,2}.

A pesar de los buenos resultados, se han descrito reacciones adversas más graves como el tromboembolismo pulmonar^{2,3} en las semanas siguientes a la administración de la misma, sobre todo tras las vacunas con adenovirus modificados.

Presentación del caso

Varón de 20 años con antecedentes de alergia a pólenes y administración de la 2ª dosis de la vacuna Comirnaty 18 días antes de su llegada al servicio de urgencias hospitalarias.

Desarrollo del caso

El paciente acudió al servicio de urgencias hospitalarias por disnea de 4 días de evolución y taquicardia autolimitada, sin otra sintomatología acompañante. A la exploración física destacaba febrícula y saturación de oxígeno del 92%. Analíticamente presentaba dímero D de 5.201 ng/mL como único parámetro alterado, con hemograma y bioquímica básica, normales.

El electrocardiograma y la radiografía de tórax no mostraron alteraciones significativas.

Posteriormente, se completó el estudio con un TC torácico con contraste intravenoso objetivándose hallazgos sugestivos de tromboembolismo pulmonar submasivo bilateral, discreto aumento de cavidades cardíacas derechas y condensaciones parcheadas, algodonosas y mal definidas en parénquima pulmonar sugerentes de infarto pulmonar incipiente (Figura 1 y Figura 2).

El paciente ingresó en el servicio de medicina interna siendo tratado con enoxaparina 80 mg/24 horas por vía subcutánea, amoxicilina-clavulánico 1 gramo/8 horas por vía intravenosa y omeprazol 20 mg/24 horas por vía oral.

Además, se realizaron diversas pruebas complementarias para descartar causas subyacentes de tromboembolismo pulmonar: hemograma sin alteraciones significativas; autoinmunidad negativa (ANA, Ac anticardiolipina, antiβ2 glicoproteína tipo IgG e IgM); serología para VIH, sífilis, hepatitis B y C y CMV negativa; ecocardiograma transtorácico con leve dilatación de cavidades derechas, contractilidad de ventrículo derecho conservada, hipertensión pulmonar leve y sin trombos intracavitarios ni en arteria pulmonar y ecografía abdominal sin hallazgos patológicos.

La evolución fue buena y tras el alta se revisó en consultas externas de Medicina Interna con TC torácico y analítica de control siendo todas las pruebas negativas incluido el estudio de trombofilia.



Figura 1. Defecto de repleción endoluminal de contraste en arteria pulmonar principal izquierda en TC torácico con contraste (flecha azul). Procedencia Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen del Puerto, Plasencia.

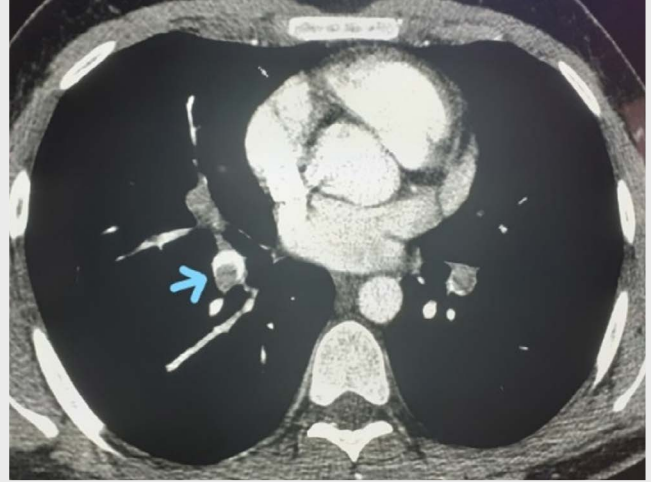


Figura 2. Defecto de repleción endoluminal de contraste en arteria subsegmentaria derecha en TC torácico con contraste (flecha azul). Procedencia Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen del Puerto, Plasencia.

Discusión

La embolia pulmonar es una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad tromboembólica venosa (alrededor del 50% de casos) siendo esta última una patología muy prevalente en España (116 casos cada 100.000 habitantes). Su incidencia aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 40 años y en mujeres en edad fértil se asocia principalmente con el embarazo y el tratamiento hormonal⁴.

Es un cuadro grave y potencialmente fatal si no se diagnostica a tiempo (en el estudio de Stefano Barco et al.⁵ se detectaron una media anual de 38.929 muertes relacionadas con la embolia pulmonar en la Unión Europea en una población de 650.950.921 habitantes).

El manejo inicial del TEP se basa en anticoagulación precoz, si el riesgo hemorrágico no es elevado y la sospecha clínica es alta; asegurar la estabilidad hemodinámica y adecuada oxigenación del paciente, la confirmación del diagnóstico con angio-TC y descartar una causa subyacente (Tabla 1).

Ante el inicio de la vacunación contra la COVID19 se han descrito casos de tromboembolismo pulmonar en semanas posteriores a ésta, por lo que debe ser un diagnóstico a tener en cuenta en pacientes con clínica compatible y este antecedente.

Los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la vacuna contra la COVID19 con el tromboembolismo pulmonar no son bien conocidos^{8,9}. Uno de los más conocidos es el inmunomediado, muy similar al que media la trombocitopenia inducida por heparina cuyos mecanismos tampoco están del todo claros.

Por eso, se incluye dentro de la trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas.



VACUNA CONTRA LA COVID 2019 Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

16

Factores de riesgo fuertes	Hospitalización por insuficiencia cardíaca o fibrilación/flutter auricular (en 3 meses previos)	Infarto de miocardio (en 3 meses previos)	Reemplazo cadera o rodilla	Lesión de médula espinal
	Fractura extremidad inferior	Traumatismo importante	Embolia venosa previa	Cirugía mayor general
Factores de riesgo moderados	Accidente cerebrovascular parálítico	Enfermedad inflamatoria intestinal	Quimioterapia	Trombofilia
	Trombosis venosa superficial	Cirugía artroscópica de rodilla	Enfermedades autoinmunes	Vías venosas centrales
	Insuficiencia cardíaca congestiva o respiratoria	Catéteres y electrodos intravenosos	Transfusión de sangre	Fertilización <i>in vitro</i>
	Cáncer: mayor riesgo si metástasis o primario pulmón, gastrointestinal, pancreático, cerebral o neoplasias hematológicas	Fármacos: terapia reemplazo hormonal (depende de formulación), anticonceptivos orales, agentes estimuladores de eritropoyesis	Infección: neumonía, infección del tracto urinario y VIH.	Puerperio, sobre todo en primeras 6 semanas
Factores de riesgo leves	Reposo en cama >3 días	Cirugía laparoscópica (p. ej., colecistectomía)	Diabetes <i>Mellitus</i>	Hipertensión arterial
	Embarazo, mayor durante el tercer trimestre	Obesidad	Varices	Edad avanzada
	Inmovilidad por estar sentado (p. ej., viaje prolongado en coche o avión)			

Tabla 1. Factores de riesgo de tromboembolismo pulmonar. Adaptación de Guías clínicas de la ESC 2019 de la tromboembolia pulmonar aguda⁶ y Manual de diagnóstico de terapéutica médica⁷.

La trombocitopenia inducida por heparina^{10,11} está mediada por anticuerpos de tipo IgG contra el complejo heparina-factor 4 plaquetario, localizado en gránulos alfa dentro de las plaquetas y también en la membrana de éstas. La unión del factor 4 plaquetario a moléculas con carga negativa sobre todo la heparina, genera un cambio conformacional en la primera dando lugar a la exposición de un neoepítipo que es reconocido por el sistema inmune como desconocido. Normalmente, múltiples moléculas de factor 4 plaquetario se unen a otras varias cadenas de heparina formando grandes complejos multiméricos.

Una vez formados se unen al complemento, favoreciendo su depósito y la unión a CD21 de la superficie de células B y posterior formación de Acs contra esos complejos heparina-factor 4 plaquetario.

Después, la unión del anticuerpo al antígeno induce activación, degranulación (con liberación de más factor 4 plaquetario) y agregación plaquetaria con la unión al receptor de IgG de baja afinidad (FcγRIIa).

También se liberan productos procoagulantes favoreciendo la formación de trombina y activación de la cascada de coagulación.

En el caso de la trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas^{8,9} también se describe por un lado, una reacción mediada por anticuerpos anti elementos de la vacuna-factor 4 plaquetario localizado en la superficie de la plaqueta, que genera activación, degranulación y agregación plaquetaria. Estos anticuerpos también se unen al receptor para IgG de baja afinidad.



Ante la relación entre la trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas y la de la inducida por heparina, ¿debería usarse en el tromboembolismo pulmonar con antecedente de vacunación contra la COVID19 como anticoagulante?

Para acabar, debería plantearse, cuál es la duración de la anticoagulación en el tromboembolismo pulmonar secundario a vacunas contra la COVID19.

Conclusiones

En cuanto a la primera pregunta, dada la baja incidencia de la trombocitopenia inducida por heparina (0'5-5%¹¹) y el alto riesgo vital si no se anticoagula en el tromboembolismo pulmonar, en ausencia de datos de otro episodio trombótico, debe tratarse con heparina.

Finalmente, en cuanto a la segunda cuestión hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Como no se conoce el mecanismo de las vacunas de ARNm para producir eventos trombóticos, no sabemos si considerarlas un factor de riesgo permanente o transitorio. Además, anticoagular por si acaso a todos no es factible pues supone un aumento del riesgo hemorrágico que no todos pueden asumir. También si fuera un factor transitorio, como es reciente, no sabemos el tiempo que tendría que estar anticoagulado un paciente hasta que el riesgo desapareciera. En resumen, habría que individualizar en cada paciente.
- En el caso de las vacunas con adenovirus modificados, dada su relación con los anticuerpos anti-factor 4 plaquetario, se podría dejar la anticoagulación hasta la desaparición de éstos en sangre y contraindicar al paciente recibir más dosis de vacunas con adenovirus modificados.

Bibliografía:

1. Comirnaty®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos (CIMA). Ministerio de Sanidad.
2. Vaxzevria®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos (CIMA). Ministerio de Sanidad.
3. Welsh, KJ; Baumber, J; Chege, W; Goud, R; Nair, N. Thrombocytopenia including immune thrombocytopenia after receipt of mRNA COVID-19 vaccines reported to the VAERS. Vaccine. Elsevier. 2021; 39(25): 3329–3332.
4. Veloso, O. La enfermedad tromboembólica venosa, tercera causa de muerte cardiovascular en España tras el infarto y el ictus. www.fesemi.org. 01 Oct 2020. URL: https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/prensa/semi/np_semi_xvi_forum_tromboembolica_01.10.20.pdf [citado 15 mayo 2022].
5. Barco, S; Mahmoudpour, SH; Valerio, L; Klok, FA; Münzel, T; Middeldorp, S; Agno, W; Cohen, AT; Hunt, BJ; Konstantinides, SV. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. Lancet Respir. Med. 2020 Mar; 8 (3): 277-287.
6. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. Rev Esp Cardiol. Elsevier. 2020;73(6).
7. Hernández, P (Medicina Interna); Pérez, M (Neumología). Enfermedad tromboembólica venosa. En: Suarez, D; Vargas, JC; Salas, J; Losada, I; De Miguel, B; Catalán, PM; Sánchez, B; Duarte, MA; Cabrera, I (eds.). Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8ª ed. Madrid: MSD; 2017.
8. Dotan, A; Shoenfeld, Y. Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. J Autoimmun. 2021 Jul; 121: 102663.
9. Arepally, GM; Ortel, TL. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: what we know and do not know. Blood. 2021 Jul; 138(4):293-298.
10. Arepally, GM; Cines, DB. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. Transl Res. 2020 Nov;225:131-140.
11. Cruz-González, I; Sánchez-Ledesma, M; Sánchez, PL; Ik-Kyung Janga. Trombocitopenia inducida por heparina. Revista Española de Cardiología. 2007; 60 (10): 1071-1082.



Inhprescindible

1 Único autorizado

Único biosimilar de Enoxaparina actualmente autorizado por la Agencia Europea del Medicamento¹.

2 Único nueva indicación

Inhixa® es el único biosimilar de enoxaparina con autorización para el **tratamiento prolongado** de TVP y EP y la prevención de su recurrencia en **pacientes con cáncer activo**².

3 Fácil prescripción

Inhixa® tiene las **mismas indicaciones, dosis, y presentaciones autorizadas** que el medicamento de referencia².

20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg	120 mg	150 mg
INHIXA 2.000 UI (20 MG)/0,2 ML	INHIXA 4.000 UI (40 MG)/0,4 ML	INHIXA 6.000 UI (60 MG)/0,6 ML	INHIXA 8.000 UI (80 MG)/0,8 ML	INHIXA 10.000 UI (100 MG)/1 ML	INHIXA 12.000 UI (120 MG)/0,8 ML	INHIXA 15.000 UI (150 MG)/1 ML

Profilaxis de la ETEV (Enfermedad Tromboembólica Venosa):		Tratamiento de la ETEV (Enfermedad Tromboembólica Venosa):	
Paciente con riesgo moderado :	20 mg (2.000 UI) / 1 vez al día	1 vez al día	1,5 mg/ Kg / 24 horas
Paciente con riesgo alto :	40 mg (4.000 UI) / 1 vez al día	2 veces al día	1 mg/ Kg / 12 horas

4 Ahorro

Seguimos con **precios más económicos** en las presentaciones de 40 mg y 60 mg pack 30 jeringas, tras la actualización de 2022 de la Orden de Precios de Referencia^{3,4}:





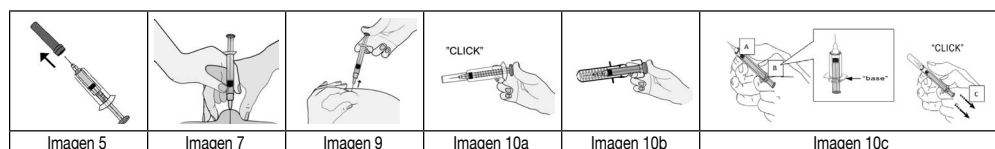
NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada. Inhixa 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada. Inhixa 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada. Inhixa 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada. Inhixa 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada. Inhixa 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada. Inhixa 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 10.000 UI/ml (100 mg/ml) solución inyectable. Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable. Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 2.000 UI (equivalente a 20 mg) en 0,2 ml de agua para preparaciones inyectables. Inhixa 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable. Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 4.000 UI (equivalente a 40 mg) en 0,4 ml de agua para preparaciones inyectables. Inhixa 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable. Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 6.000 UI (equivalente a 60 mg) en 0,6 ml de agua para preparaciones inyectables. Inhixa 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable. Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 8.000 UI (equivalente a 80 mg) en 0,8 ml de agua para preparaciones inyectables. Inhixa 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable. Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 10.000 UI (equivalente a 100 mg) en 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Inhixa 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable. Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 12.000 UI (equivalente a 120 mg) en 0,8 ml de agua para preparaciones inyectables. Inhixa 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable. Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 15.000 UI (equivalente a 150 mg) en 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Enoxaparina sódica es un principio activo biológico que se obtiene por despolimerización alcalina del éster benzílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista para excipientes*. **FORMA FARMACEÚTICA.** Solución inyectable (inyectable). Solución transparente, de incolora a amarillo claro. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Inhixa está indicado en adultos para: la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica; la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso; el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía; el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo; la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodilísis; el síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral, tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP). **Posología y forma de administración.** Posología. *Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto.* El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo. En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado. En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (p. ej., movilidad). Se debe continuar la profilaxis hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa. En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) administrada una vez al día vía SC, administrando preferiblemente la primera inyección 12 horas antes de la intervención. Si fuera necesario una iniciación profiláctica preoperatoria con enoxaparina sódica antes de las 12 horas (p. ej., pacientes de alto riesgo en espera de una cirugía ortopédica diferida), la última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía. Se recomienda prolongar la tromboprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor. Se recomienda prolongar la profilaxis hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se van a someter a cirugía oncológica abdominal o pélvica. *Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos.* La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía SC. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (p. ej., movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días. *Tratamiento de la TVP y EP.* Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg). El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca). El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales", al final de la sección *posología y forma de administración*). En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente. La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento. *Prevención de la formación de coágulos durante la hemodilísis.* La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica. En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple. Durante la hemodilísis, se debe introducir la enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo habitual, se podría administrar una nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg). No hay datos disponibles de utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodilísis. *Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo.* Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía SC administrada en combinación con tratamiento antiplaquetario. Se debe mantener el tratamiento durante un mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Se recomienda ácido acetilsalicílico para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral inicial de carga de 150-300 mg (en pacientes que nunca han sido tratados con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-325 mg/día independientemente de la estrategia de tratamiento. Para el tratamiento de IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Se debe administrar de forma conjunta un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrinolítico específico o no-fibrinolítico específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico. Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de "Pacientes de edad avanzada". Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica. *Poblaciones especiales. Población pediátrica.* No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica. *Pacientes de edad avanzada.* Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo "Insuficiencia renal" y sección *advertencias y precauciones de empleo*). Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (solo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo "Insuficiencia renal" y sección *advertencias y precauciones de empleo. Insuficiencia hepática.* Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección *advertencias y precauciones de empleo. Insuficiencia renal.* ver sección *advertencias y precauciones de empleo. Insuficiencia renal grave.* No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodilísis. Dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min): Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa: pauta posológica de dosificación 2.000 UI (20mg) SC una vez al día; Tratamiento de la TVP y EP: pauta posológica de dosificación 100 UI/kg (1mg/kg) peso corporal SC una vez al día; Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo: pauta posológica de dosificación 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día; Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST: 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día; Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes debajo de 75 años): 1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas; Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por encima de 75 años): No bolo IV inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas. Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodilísis. *Insuficiencia renal leve o moderada.* Aunque no se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa. **Forma de administración.** Inhixa no está indicado para uso intramuscular y no debe administrarse por esta vía. Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía SC. Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC. Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante la hemodilísis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis. La jeringa precargada desechable está lista para su uso inmediato. Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento. Técnica de la inyección SC: La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda. Cuando se utilicen jeringas precargadas, no debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de evitar la pérdida de medicamento. Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, utilice las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descartando el exceso antes de la inyección. Tenga en cuenta que en algunos casos no es posible alcanzar una dosis exacta debido a la graduación de la jeringa, en estos casos el volumen debe ser redondeado hasta la graduación más cercana. La administración se debe alternar entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha. La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. Después de la administración, no frote el sitio de inyección. Nota para las jeringas precargadas equipadas con dispositivo de seguridad automático: el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección (ver instrucciones en sección *precauciones de eliminación y otras manipulaciones*). En caso de autoadministración, se debe advertir al paciente que siga las instrucciones que aparecen en el prospecto incluido en el envase de este medicamento. Inyección IV (bolo) (solo para la indicación IAMCEST agudo): Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC. Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada. Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea IV. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso IV escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de cloruro de sodio 9mg/ml (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo IV de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables. Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg). Para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, el volumen sobrante debe ser desechado de manera que queden únicamente 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. Entonces la dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la línea IV. Bolo adicional para ICP cuando la última administración SC fue dada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo Para pacientes sometidos a una ICP, si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg). Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar. Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir, usando una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables) de la siguiente manera: Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y desechar. Inyectar la totalidad del contenido de la jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV. Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula [volumen de solución diluida (ml) = peso del paciente (kg) x 0,1]. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso. Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg)/ml. Para un paciente de 45 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 4,5 ml teniendo en cuenta que UI serían 1350 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 13,5mg.; Para un paciente de 50 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 5 ml teniendo en cuenta que UI serían 1500 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 15mg.; Para un paciente de 55 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 5,5 ml teniendo en cuenta que UI serían 1650 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 16,5mg.; Para un paciente de 60 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 6 ml teniendo en cuenta que UI serían 1800 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 18mg.; Para un paciente de 65 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 6,5 ml teniendo en cuenta que UI serían 1950 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 19,5mg.; Para un paciente de 70 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 7 ml teniendo en cuenta que UI serían 2100 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 21 mg.; Para un paciente de 75 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 7,5 ml teniendo en cuenta que UI serían 2250 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 22,5 mg.; Para un paciente de 80 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 8 ml teniendo en cuenta que UI serían 2400 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 24 mg.; Para un paciente de 85 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 8,5 ml teniendo en cuenta que UI serían 2550 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 25,5 mg.; Para un paciente de 90 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 9 ml teniendo en cuenta que UI serían 2700 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 27 mg.; Para un paciente de 95 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 9,5 ml teniendo en cuenta que UI serían 2850 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 28,5 mg.; Para un paciente de 100 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 10 ml teniendo en cuenta que UI serían 3000 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 30 mg.; Para un paciente de 105 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 10,5 ml teniendo en cuenta que UI serían 3150 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 31,5 mg.; Para un paciente de 110 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 11 ml teniendo en cuenta que UI serían 3300 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 33 mg.; Para un paciente de 115 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 11,5 ml teniendo en cuenta que UI serían 3450 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 34,5 mg.; Para un paciente de 120 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 12 ml teniendo en cuenta que UI serían 3600 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 36 mg.; Para un paciente de 125 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 12,5 ml teniendo en cuenta que UI serían 3750 y la dosis requerida 30 UI/kg (0,3ml/kg) sería de 37,5 mg.;

Para un paciente de 130 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 13 ml teniendo en cuenta que UI serían 3900 y la dosis requerida 30 UI/kg (0.3ml/kg) sería de 39 mg.; Para un paciente de 135 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 13.5 ml teniendo en cuenta que UI serían 4050 y la dosis requerida 30 UI/kg (0.3ml/kg) sería de 40.5 mg.; Para un paciente de 140 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 14 ml teniendo en cuenta que UI serían 4200 y la dosis requerida 30 UI/kg (0.3ml/kg) sería de 42 mg.; Para un paciente de 145 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 14.5 ml teniendo en cuenta que UI serían 4350 y la dosis requerida 30 UI/kg (0.3ml/kg) sería de 43.5 mg.; Para un paciente de 150 kg de peso, el volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3mg)/ml, sería 15 ml teniendo en cuenta que UI serían 4500 y la dosis requerida 30 UI/kg (0.3ml/kg) sería de 45 mg.; Inyección línea arterial: Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodilísis. Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales. *Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK).* Para controlar el efecto de los AVK, se debe intensificar la monitorización clínica y las pruebas de laboratorio [tiempo de protomina expresado como índice internacional normalizado (INR)]. Como hay un intervalo previo en el que el AVK alcanza su efecto máximo, se debe continuar el tratamiento con enoxaparina sódica a una dosis constante durante el tiempo necesario para mantener el INR dentro del intervalo terapéutico deseado para la indicación, en dos pruebas sucesivas. Para los pacientes que estén recibiendo en este momento un AVK, el AVK se debe interrumpir y se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya descendido por debajo del intervalo terapéutico. *Intercambio entre enoxaparina sódica y un anticoagulante oral directo (ACOD).* Para pacientes que estén recibiendo enoxaparina sódica en ese momento, interrumpa la administración de enoxaparina sódica e inicie el ACOD de 0 a 2 horas antes del momento en el que estuviera programada la siguiente administración de enoxaparina sódica, de acuerdo a lo que figure en la ficha técnica del ACOD. Para pacientes que estén recibiendo un ACOD en ese momento, se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando tenga que tomar la siguiente dosis de ACOD. Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Si el médico decide administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se recomienda una monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver sección *advertencias y precauciones de empleo*): A dosis utilizadas para profilaxis. Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja. Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter. Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas. El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial. A dosis utilizadas para tratamiento. Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja (ver también sección *contraindicaciones*). Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter. Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas. Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces a día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter. Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado. Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes. **Contraindicaciones.** Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *lista para excipientes*; Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también sección *advertencias y precauciones de empleo*); Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales; Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección *advertencias y precauciones de empleo*). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Trazabilidad.* Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. *General.* Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiabilmente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (p. ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico proporcionadas por el laboratorio; *Antecedentes de TIH (>100 días).* Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección *contraindicaciones*). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (p. ej. danaparoid de sodio o lepirudina); *Monitorización del recuento de plaquetas.* En los pacientes con cáncer con un recuento de plaquetas inferior a 80 G/l, el tratamiento anticoagulante debe considerarse caso por caso y se recomienda un seguimiento cuidadoso. Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer. Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento. Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria. En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50 % del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas; *Hemorragia.* Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado. Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como: alteraciones de la hemostasis, antecedentes de úlcera péptica, ictus isquémico reciente, hipertensión arterial grave, retinopatía diabética reciente, cirugía neuro u oftalmológica, uso concomitante de medicamentos que afecten la hemostasis (ver sección *interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*); *Pruebas analíticas.* A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica; *Anestesia espinal/epidural o punción lumbar.* No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver sección *contraindicaciones*). Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformaciones espinales. Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver sección *posología y forma de administración*). Si el médico decide que debe administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriormente descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento que incluya la descompresión de la médula espinal, incluso si este tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas; *Necrosis cutánea / vasculitis cutánea.* Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento; *Procedimientos de revascularización coronaria percutánea.* Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, IAMSEST e IAMCEST agudo, se deben ajustar de forma precisa a los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se puede quitar inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, el manguito se debe quitar 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si continúa el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de que hayan transcurrido 6-8 horas desde la retirada del manguito. Se debe observar la zona donde se ha realizado el procedimiento por si surgen signos de hemorragia o la formación de hematomas; *Endocarditis infecciosa aguda.* Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del beneficio-riesgo; *Válvulas cardíacas mecánicas.* No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en válvulas cardíacas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Ciertos factores confusores, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto; *Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas.* No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. En un ensayo clínico en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas en el que se administró enoxaparina sódica (100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Durante la poscomercialización se han notificado casos aislados de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo; *Pacientes de edad avanzada.* En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en profilaxis. En pacientes de edad avanzada (en especial los pacientes con edades de 80 años y en adelante) puede aumentar el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas a dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y tener en cuenta una posible reducción de la dosis en pacientes mayores de 75 años tratados de IAMCEST (ver sección *posología y forma de administración*); *Insuficiencia renal.* En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a la enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica, y se podría considerar la monitorización biológica midiendo la actividad anti-Xa (ver sección *posología y forma de administración*). No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodilísis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min) se recomienda ajustar la posología profiláctica y terapéutica ya que, en estos pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada (ver sección *posología y forma de administración*). No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min); *Insuficiencia hepática.* En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa; *Pacientes con bajo peso corporal.* En mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica; *Pacientes obesos.* Los pacientes obesos presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m2) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo; *Hiperpotasemia.* Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hipotensión (ver sección *reacciones adversas*), en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio (ver sección *interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo; *Contenido de sodio.* Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio». *Pustulosis exantemática generalizada aguda.* Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *Uso concomitante no recomendado: Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección *advertencias y precauciones de empleo*).* Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen medicamentos como: Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco, otros trombolíticos (p. ej. alteplasa, reteplasa, estreptokinasa, tenecteplasa y urroquinasa) y anticoagulantes (ver sección *posología y forma de administración*). *Uso concomitante con precaución:* Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos: *Otros medicamentos que afectan a la hemostasia como:* Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado, Dextrano 40, glucocorticoides sistémicos. *Medicamentos que aumentan los niveles de potasio:* Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico (ver secciones *advertencias y precauciones de empleo y reacciones adversas*). **Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Embarazo.* En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre. Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad. Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo. La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara. Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en



mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas (ver sección *advertencias y precauciones de empleo*). Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver sección *advertencias y precauciones de empleo*). **Lactancia.** No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en rata, el paso de enoxaparina o sus metabolitos a la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Se puede utilizar Inhixa durante la lactancia. **Fertilidad.** No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de la enoxaparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo. La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos variaba dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la TVP después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los ensayos clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas. En ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección *advertencias y precauciones de empleo*) y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas", más adelante). El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP. Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización ("indica reacciones en experiencia poscomercialización"). Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada clasificación por órganos y sistemas. **Trastornos de la sangre y del tejido linfático.** Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis, raras: eosinofilia*, raras: casos de trombocitopenia inmunológica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de los extremidades (ver sección *advertencias y precauciones de empleo*); **Trastornos del sistema inmunológico.** Frecuentes: reacción alérgica, raras: reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock*, **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: dolor de cabeza*, **Trastornos vasculares.** Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección *advertencias y precauciones de empleo*); **Trastornos hepatobiliares.** Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles ≥ 3 veces del límite superior de normalidad), poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*, raras: lesión hepática colestásica*. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuentes: urticaria, prurito, eritema, poco frecuentes: dermatitis bullosa, raras: alopecia*, raras: vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritematosas, infiltradas y dolorosas), nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina). Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos, frecuencia no conocida: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA); **Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo.** Raras: osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses); **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción), poco frecuentes: irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección; **Exploraciones complementarias.** Raras: Hiperpotasemia* (ver secciones *advertencias y precauciones de empleo* e *interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Hemorragias.** Estas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraniales siempre se consideraron como mayores. Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunos usos concomitantes de medicamentos que afectan a la hemostasia (ver secciones *advertencias y precauciones de empleo* e *interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). **Trastornos de la sangre y tejido linfático:** Profilaxis en pacientes quirúrgicos; **Muy frecuentes.** Hemorragia*; **Raras.** Hemorragia retroperitoneal. Profilaxis en pacientes médicos: **Frecuentes.** Hemorragia* Tratamiento en pacientes TPV con o sin EP: **Muy frecuentes.** Hemorragia* **Poco frecuentes.** Hemorragia intracranial, hemorragia retroperitoneal. Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo: **Frecuentes.** Hemorragia*. Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q: **Frecuentes.** Hemorragia*; **Raras.** Hemorragia retroperitoneal. Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo: **Frecuentes.** Hemorragia*; **Poco frecuentes.** Hemorragia intracranial, hemorragia retroperitoneal. *Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal. **‡. Frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 pacientes. Trombocitopenia y trombocitosis (ver sección monitorización del recuento de plaquetas).** **Trastornos de la sangre y tejido linfático:** Profilaxis en pacientes quirúrgicos: **Muy frecuentes.** Trombocitosis*; **Frecuentes:** Trombocitopenia. Profilaxis en pacientes médicos: **Poco frecuentes.** Trombocitopenia. Tratamiento en pacientes TPV con o sin EP: **Muy frecuentes.** Trombocitosis*; **Frecuentes.** Trombocitopenia. Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo: **Frecuencia no conocida.** Trombocitopenia. Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q: **Poco frecuentes.** Trombocitopenia. Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo: **Frecuentes.** Trombocitosis*, trombocitopenia; **Muy raras.** Trombocitopenia inmunológica. **‡Incremento de plaquetas > 400 G/L.** Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección *posología y forma de administración*). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **Sobredosis. Signos y síntomas.** La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba. **Tratamiento.** Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60 %) (ver la ficha técnica de las sales de protamina). **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades.** Inyección subcutánea. No mezclar con otros medicamentos. Inyección IV en bolo (únicamente para la indicación IAMCEST) Enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución de cloruro de sodio normal (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.2 *posología y forma de administración*). **Período de validez.** Jeringa precargada. 3 años. Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 % en agua para preparaciones inyectables. 8 horas. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar por debajo de 25 °C. No congelar. **Naturaleza y contenido del envase.** **Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable.** 0,2 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color azul. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja. Envases de: 1, 2, 6, 10 y 50 jeringas(s) precargada(s); 2, 6, 10, 20, 50 y 90 jeringas precargadas con protector de aguja; 6 y 10 jeringas precargadas con protector de aguja manual; 2 y 6 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Inhixa 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable.** 0,4 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color amarillo. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja. Envases de: 2, 5, 6, 10, 30 y 50 jeringas precargadas; 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 y 90 jeringas precargadas con protector de aguja; 6 y 10 jeringas precargadas con protector de aguja manual; 2 y 6 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Inhixa 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable.** 0,6 ml de solución contenida en una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color naranja. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja. Envases de: 2, 6, 10, 30 y 50 jeringas precargadas; 2, 6, 10, 20, 24 y 30 jeringas precargadas con protector de aguja; 6 y 10 jeringas precargadas con protector de aguja manual; 2 y 10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Inhixa 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable.** 0,8 ml de solución contenida en una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color rojo. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja. Envases de: 2, 6, 10, 30 y 50 jeringas precargadas; 2, 6, 10, 12, 24 y 30 jeringas precargadas con protector de aguja; 6 y 10 jeringas precargadas con protector de aguja manual; 2 y 10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Inhixa 12.000 UI (120 mg)/1 ml solución inyectable.** 1 ml de solución contenida en una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color negro. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja. Envases de: 2, 6, 10, 30 y 50 jeringas precargadas; 2, 6, 10, 12, 24 y 30 jeringas precargadas con protector de aguja; 6 y 10 jeringas precargadas con protector de aguja manual; 2 y 10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Inhixa 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable.** 1 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color azul oscuro. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja. Envases de: 2, 10 y 30 jeringas precargadas; 10 y 30 jeringas precargadas con protector de aguja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA.** Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada sin protector de aguja. Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato. **Antes de inyectarse Inhixa.** Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice; compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa; no utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto; compruebe la cantidad que se va a inyectar; revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero; decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. **Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo.** Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos); la jeringa precargada es para un solo uso. **Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa.** 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse. 3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados. **Recuerde.** No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. **Ínyectese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).** 4) Saque de la caja el blister de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blister y extraiga la jeringa precargada. 5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso (ver imagen 5). **No presione el émbolo antes de inyectarse.** Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril). 6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel. **Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.** 7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 °). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel (ver imagen 7). 8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. **Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.** 9) Retire la aguja, tirando recto de ella. **Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado** (ver imagen 9). 10) Deposite la jeringa usada en el contenedor de objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños. **Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.** **Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con protector de aguja.** Su jeringa precargada incluye un protector de aguja para protegerla de una herida por pinchazo de la aguja. Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato. **Antes de inyectarse Inhixa.** Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice; compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa. No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto; compruebe la cantidad que se va a inyectar; revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero; decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. **Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo.** Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos); la jeringa precargada es para un solo uso. **Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa.** 1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. 2) Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse. 3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados. **Recuerde.** No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. **Ínyectese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).** 4) Saque de la caja el blister de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blister y extraiga

la jeringa precargada. **5)** Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso (ver imagen 5). **No** presione el émbolo antes de inyectarse. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril). **6)** Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel. Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**. **7)** Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel (ver imagen 7). **8)** Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección. **9)** Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo! **Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado** (ver imagen 9). **10)** Presione fuertemente el émbolo de la jeringa. El protector de aguja, en forma de cilindro plástico, se deslizará automáticamente sobre la aguja, ocultándola totalmente (ver imagen 10a). **11)** Deposite la jeringa usada en el contenedor de objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños. **Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.** Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con un UltraSafe Passive protector de aguja. Su jeringa precargada incluye un UltraSafe Passive protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja. Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato. **Antes de inyectarse Inhixa.** Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice; compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa; no utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto; compruebe la cantidad que se va a inyectar; revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero; decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos); la jeringa precargada es para un solo uso. **Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa.** **1)** Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas. **2)** Siéntese o tumbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse. **3)** Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados. **Recuerde.** No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyectese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo). **4)** Saque de la caja el blister de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blister y extraiga la jeringa precargada. **5)** Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso (ver imagen 5). **No** presione el émbolo antes de inyectarse. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril). **6)** Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel. Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**. **7)** Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel (ver imagen 7). **8)** Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección. **9)** Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo! **Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado** (ver imagen 9). **10)** Sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa con una mano (A). Con la otra mano sostenga la base por las "alas" de la jeringa (B), y tire de la base hasta que escuche un clic (C). Ahora la aguja usada está completamente protegida (ver imagen 10c). **11)** Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños. **Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.** La eliminación



del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Techdow Pharma Netherlands B.V.; Strawinskylaan 1143, Toren C-11; 1077XX Amsterdam; Países Bajos. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable: EU/1/16/1132/001; EU/1/16/1132/002; EU/1/16/1132/011; EU/1/16/1132/012; EU/1/16/1132/021; EU/1/16/1132/023; EU/1/16/1132/033; EU/1/16/1132/034; EU/1/16/1132/051; EU/1/16/1132/053; EU/1/16/1132/054; EU/1/16/1132/064; EU/1/16/1132/065; EU/1/16/1132/085; EU/1/16/1132/090. Inhixa 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable: EU/1/16/1132/003; EU/1/16/1132/004; EU/1/16/1132/013; EU/1/16/1132/014; EU/1/16/1132/024; EU/1/16/1132/025; EU/1/16/1132/035; EU/1/16/1132/036; EU/1/16/1132/043; EU/1/16/1132/044; EU/1/16/1132/052; EU/1/16/1132/055; EU/1/16/1132/056; EU/1/16/1132/066; EU/1/16/1132/067; EU/1/16/1132/068; EU/1/16/1132/086; EU/1/16/1132/091. Inhixa 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable: EU/1/16/1132/005; EU/1/16/1132/006; EU/1/16/1132/015; EU/1/16/1132/016; EU/1/16/1132/026; EU/1/16/1132/027; EU/1/16/1132/028; EU/1/16/1132/037; EU/1/16/1132/038; EU/1/16/1132/045; EU/1/16/1132/046; EU/1/16/1132/057; EU/1/16/1132/058; EU/1/16/1132/083; EU/1/16/1132/087; EU/1/16/1132/092. Inhixa 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable: EU/1/16/1132/007; EU/1/16/1132/008; EU/1/16/1132/017; EU/1/16/1132/018; EU/1/16/1132/029; EU/1/16/1132/030; EU/1/16/1132/039; EU/1/16/1132/040; EU/1/16/1132/047; EU/1/16/1132/048; EU/1/16/1132/059; EU/1/16/1132/060; EU/1/16/1132/084; EU/1/16/1132/088; EU/1/16/1132/093. Inhixa 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable: EU/1/16/1132/009; EU/1/16/1132/010; EU/1/16/1132/019; EU/1/16/1132/020; EU/1/16/1132/022; EU/1/16/1132/031; EU/1/16/1132/032; EU/1/16/1132/041; EU/1/16/1132/042; EU/1/16/1132/049; EU/1/16/1132/050; EU/1/16/1132/061; EU/1/16/1132/062; EU/1/16/1132/063; EU/1/16/1132/089; EU/1/16/1132/094. Inhixa 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable: EU/1/16/1132/069; EU/1/16/1132/073; EU/1/16/1132/075; EU/1/16/1132/076; EU/1/16/1132/077. Inhixa 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable: EU/1/16/1132/070; EU/1/16/1132/074; EU/1/16/1132/078; EU/1/16/1132/079; EU/1/16/1132/080. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 15/09/2016. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.**

Enero de 2022. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, aportación reducida. **PRESENTACIÓN Y PRECIO.** INHIXA 2.000 UI (20 MG)/0,2 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 2 jeringas precargadas de 0,2 ml (con protector de aguja), CN. 720592. PVP IVA 3,82 €. INHIXA 2.000 UI (20 MG)/0,2 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, CN. 720593. PVP IVA 19,15 €. INHIXA 2.000 UI (20 MG)/0,2 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, CN. 720591. PVP IVA 19,15 €. INHIXA 2.000 UI (20 MG)/0,2 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (con protector de aguja), CN. 607029. PVP IVA 63,20 €. INHIXA 2.000 UI (20 MG)/0,2 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas de 0,2 ml (con protector de aguja), CN. 607027. PVP IVA 63,20 €. INHIXA 4.000 UI (40 MG)/0,4 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 2 jeringas precargadas de 0,4 ml (con protector de aguja), CN. 720587. PVP IVA 7,66 €. INHIXA 4.000 UI (40 MG)/0,4 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 2 jeringas precargadas de 0,4 ml, CN. 720584. PVP IVA 7,66 €. INHIXA 4.000 UI (40 MG)/0,4 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas de 0,4 ml (con protector de aguja), CN. 720588. PVP IVA 38,29 €. INHIXA 4.000 UI (40 MG)/0,4 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas de 0,4 ml, CN. 720585. PVP IVA 38,29 €. INHIXA 4.000 UI (40 MG)/0,4 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas de 0,4 ml (con protector de aguja), CN. 720589. PVP IVA 108,18 €. INHIXA 4.000 UI (40 MG)/0,4 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas de 0,4 ml, CN. 720586. PVP IVA 108,18 €. INHIXA 4.000 UI (40 MG)/0,4 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 50 jeringas precargadas de 0,4 ml (con protector de aguja), CN. 606979. PVP IVA 126,39 €. INHIXA 4.000 UI (40 MG)/0,4 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 50 jeringas precargadas de 0,4 ml, CN. 607026. PVP IVA 126,39 €. INHIXA 6.000 UI (60 MG)/0,6 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 2 jeringas precargadas de 0,6 ml (con protector de aguja), CN. 720580. PVP IVA 11,49 €. INHIXA 6.000 UI (60 MG)/0,6 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 2 jeringas precargadas de 0,6 ml, CN. 720577. PVP IVA 11,49 €. INHIXA 6.000 UI (60 MG)/0,6 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas de 0,6 ml (con protector de aguja), CN. 720582. PVP IVA 57,45 €. INHIXA 6.000 UI (60 MG)/0,6 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas de 0,6 ml, CN. 720578. PVP IVA 57,45 €. INHIXA 6.000 UI (60 MG)/0,6 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas de 0,6 ml (con protector de aguja), CN. 720583. PVP IVA 158,82 €. INHIXA 6.000 UI (60 MG)/0,6 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas de 0,6 ml, CN. 720579. PVP IVA 158,82 €. INHIXA 8.000 UI (80 MG)/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 2 jeringas precargadas de 0,8 ml (con protector de aguja), CN. 720567. PVP IVA 11,47 €. INHIXA 8.000 UI (80 MG)/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 2 jeringas precargadas de 0,8 ml, CN. 720563. PVP IVA 11,47 €. INHIXA 8.000 UI (80 MG)/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas de 0,8 ml (con protector de aguja), CN. 720568. PVP IVA 57,37 €. INHIXA 8.000 UI (80 MG)/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas de 0,8 ml, CN. 720564. PVP IVA 57,37 €. INHIXA 8.000 UI (80 MG)/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas de 0,8 ml (con protector de aguja), CN. 720569. PVP IVA 162,41 €. INHIXA 8.000 UI (80 MG)/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas de 0,8 ml, CN. 720566. PVP IVA 162,41 €. INHIXA 10.000 UI (100 MG)/1 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 2 jeringas precargadas (con protector de aguja), CN. 720574. PVP IVA 14,35 €. INHIXA 10.000 UI (100 MG)/1 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 2 jeringas precargadas, CN. 720570. PVP IVA 14,35 €. INHIXA 10.000 UI (100 MG)/1 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas (con protector de aguja), CN. 720575. PVP IVA 71,72 €. INHIXA 10.000 UI (100 MG)/1 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas, CN. 720571. PVP IVA 71,72 €. INHIXA 10.000 UI (100 MG)/1 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas (con protector de aguja), CN. 720576. PVP IVA 191,07 €. INHIXA 10.000 UI (100 MG)/1 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas, CN. 720572. PVP IVA 191,07 €. INHIXA 12.000 UI (120 MG)/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 2 jeringas precargadas, CN. 723915. PVP IVA 17,20 €. INHIXA 12.000 UI (120 MG)/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas, CN. 724780. PVP IVA 86,05 €. INHIXA 12.000 UI (120 MG)/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas, CN. 724782. PVP IVA 219,73 €. INHIXA 12.000 UI (120 MG)/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas (con protector de aguja), CN. 724240. PVP IVA 219,73 €. INHIXA 15.000 UI (150 MG)/1 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas, CN. 724784. PVP IVA 107,56 €. INHIXA 15.000 UI (150 MG)/1 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas, CN. 724785. PVP IVA 267,92 €. INHIXA 15.000 UI (150 MG)/1 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, 30 jeringas precargadas (con protector de aguja), CN. 723914. PVP IVA 267,92 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



CONCURSO CASOS CLÍNICOS
DE ANTICOAGULACIÓN

**CONCURSO DE
CASOS CLÍNICOS**
DE ANTICOAGULACIÓN

