
Hemorragias por heparina en el tratamiento del tromboembolismo venoso

M. Monreal - A. Casals - G. Las Heras - J. Roncalés* - J. M. Callejas** - A. Martorell** - C. Lisbona**

Servicios de Medicina Interna, Hematología* y Cirugía Vascular
Hospital Universitario de Badalona, Germans Trías i Pujol
Badalona, Barcelona (España)**

RESUMEN

Se estudia retrospectivamente la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en 258 pacientes consecutivos tratados con heparina por una trombosis venosa y/o una embolia pulmonar. La heparina se administró en todos los casos por vía endovenosa intermitente y el tiempo de observación comprende los 10 primeros días desde el ingreso, puesto que luego la mayoría de los pacientes pasaron a tomar dicumarínicos.

La serie incluye 127 varones y 131 mujeres, en edades comprendidas entre los 17 y los 89 años; de ellos, 63 fueron diagnosticados de embolia pulmonar y 195 de trombosis venosa sin embolia clínicamente aparente.

En total, aparecieron hemorragias en 16 pacientes (6,2%), de las que 11 se catalogaron como mayores y 5 como menores. La edad media de los pacientes que sangraron (69 ± 23 años) no difería de la edad de los que no lo hicieron. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al sexo. La mayoría de las hemorragias mayores (9 en total) aparecieron entre el séptimo y décimo día de tratamiento. La localización más frecuente fue la hemorragia digestiva y la de tracto urinario. Entre las localizaciones menos frecuentes se destaca un hematoma retroperitoneal, un hematoma del meso y un hemopericardias.

SUMMARY

Retrospective study about the frequency of hemorrhagic complications (258 patients) in the treatment of venous thrombosis and/o pulmonary embolism, with heparin. Heparin was intermittently administered by endovenous way and controlled during the ten first days. Mostly of the big hemorrhages happened between the seventh and the tenth day, in digestive and urinary sistem mainly.

Introducción

El objetivo principal del tratamiento anticoagulante en los pa-

cientes con tromboembolismo venoso consiste en disminuir al máximo la aparición de nuevas embo-

lias pulmonares. Pero la eficacia de dicho tratamiento debe valorarse no sólo en función de su capacidad para reducir la frecuencia de recidivas sino también de su potencial para facilitar hemorragias. De este modo, la dosis ideal de heparina sería aquella que se acerque al equilibrio entre un mínimo porcentaje de recidivas a costa de un mínimo número de hemorragias.

Recientemente describimos nuestra experiencia en cuanto a recidivas de embolia pulmonar en una serie de pacientes sometidos a tratamiento por trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) (1). La incidencia de recidivas en un subgrupo del estudio (el constituido por los pacientes con EP y un trombo flotante en la flebografía de extremidades inferiores) se aproxima al 40%, a pesar de que recibían tratamiento con las dosis adecuadas de heparina. Esta elevada incidencia de recidivas nos obliga a replantear la eficacia del tratamiento habitual. En este sentido, entendemos como un aspecto fundamental conocer cuál es el riesgo hemorrágico de estos pacientes al objeto de identificar a los que presentan un mayor riesgo hemorrágico, así como el momento de la aparición y las localizaciones más frecuentes de las hemorragias.

En la medida que ello nos permita individualizar el tratamiento heparínico estaremos dando un paso fundamental en el manejo de la enfermedad tromboembólica.

Pacientes y métodos

Se estudia de forma retrospectiva la incidencia de hemorragias en 258 pacientes consecutivos (127 varones y 131 mujeres) de edades comprendidas entre los 17 y 89 años (media 61) que ingresaron por TVP (195 pacientes) o por EP (63 pacientes).

En todos los casos el diagnóstico de TVP se estableció a través de flebografías convencionales de extremidades inferiores. El diagnóstico de EP se fundamentó en la presencia de una sintomatología sugestiva, una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión considerada como de alta probabilidad de EP (según los criterios de **Biello** et al.) (2) y la presencia de TVP demostrada por flebografía convencional. No se incluyeron los pacientes con clínica y gammagrafía típicos de EP pero cuyas flebografías no demostraron TVP. Tampoco fueron incluidos aquellos pacientes en los que fue necesario individualizar el tratamiento a causa de alteraciones de la coagulación u otros problemas, ni las EP masivas.

Desde el ingreso y durante un mínimo de 10 días los pacientes recibieron heparina sódica endovenosa intermitente en dosis fraccionadas (500 UI/kg/día, fraccionadas cada 4 horas). Posteriormente, la mayoría de los pacientes pasó a tratamiento dicumarínico a partir del décimo día.

El estudio incluye únicamente las complicaciones hemorrágicas acontecidas en estos 10 primeros días de tratamiento. Las hemorragias se clasificaron en mayores y menores siguiendo los criterios de **Doyle y Conti** (3, 4), por los que se consideran hemorragias mayores aquellas que condicionen una caída de 4 o más puntos en el hematocrito y/o precisen una transfusión de al menos dos concentrados de hemáties: se incluyen también como hemorragias mayores

Tabla I

Características de las complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con heparina por tromboembolismo venoso

Nº paciente	Sexo	Edad (a)	Localización	Día del sangrado desde el inicio del tratamiento	Tipo de hemorragia (Mayor/menor)
1	M	60	Hemopericardio	7	Mayor
2	V	86	RP	7	Mayor
3	V	63	HDA	7	Mayor
4	V	76	HDA	2	menor
5	V	82	HDA	7	Mayor
6	M	74	HDA	3	Mayor
7	V	77	Perineal	7	menor
8	V	64	Hematuria	10	menor
9	M	70	Hematuria	4	menor
10	M	69	Hematuria	9	Mayor
11	V	65	Hematuria	10	Mayor
12	V	55	Hematuria	5	menor
13	V	70	Meso	8	Mayor
14	M	73	HDA	10	Mayor
15	V	33	Muslo (Q)	2	Mayor
16	V	80	Brazo	9	Mayor

M: mujer; V: varón; RP: retroperitoneal; HDA: hemorragia digestiva alta; Q: hematoma quirúrgico.

según estos criterios todas las hemorragias intracraneales y las retroperitoneales. Se consideran hemorragias menores todas aquellas que no se incluyen entre las mayores.

Resultados

En total se documentaron complicaciones hemorrágicas en 16 de los 258 pacientes (6,2%). En la Tabla I se expone la localización y las características de las mismas.

La edad media de los paciente con complicaciones hemorrágicas se situó en 69 ± 23 años (límites 33 a 86), una cifra algo mayor que la media de la muestra; sin embargo no existen diferencias entra ambas. La mayoría de las hemorragias aparecieron a partir del 7.º día de tratamiento, tal como se recoge en la Tabla I. Como puede observarse en la misma Tabla, 11 de los 16 pacientes (68,75%) que sangraron lo

hicieron entre los días 7 y 10 del tratamiento, y 9 de estos 11 enfermos presentaron hemorragias que fueron clasificadas como mayores.

La frecuencia de hemorragias no difería según el motivo por el que recibían la heparinoterapia: 12 de 195 pacientes (6,1%) ingresados por TVP y 4 de 63 (6,3%) ingresados por EP. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la edad de los pacientes con hemorragias mayores y hemorragias menores (68,6 vs 68,4 NS). Por sexos, de los 16 pacientes que sangraron, 11 (68,75%) eran varones y 5 mujeres (31,25%).

Las hemorragias más frecuentes fueron las digestivas y las urológicas. En todos los casos de hemorragia digestiva se identificó la existencia de una lesión sangrante (úlceras pépticas, gastritis erosiva) mediante fibrogastoscopia.

A pesar de la gravedad de algu-

nas de las complicaciones hemorrágicas observadas, solamente falleció uno de los 16 pacientes (6,25%). Se trataba de un varón de 70 años que ingresó por EP y presentó una oclusión intestinal secundaria a un hematoma del meso, falleciendo a los 8 días del ingreso. Otra complicación potencialmente grave pero que pudo resolverse a través de una pericardiotomía fue el hemopericardio que presentó una mujer de 60 años que había ingresado por una TVP. Este hemopericardio se incluyó entre las complicaciones mayores debido a que condicionó una caída de 6 puntos en el hematocrito de la paciente.

Discusión

La frecuencia de complicaciones hemorrágicas en nuestra serie es similar a la de la mayoría de las publicadas en la literatura (3-11).

En la Tabla II recogemos los resultados de diversas series comparables con la nuestra. En ellas, la frecuencia de hemorragias mayores oscila entre el 0 y el 10,7%, y la de hemorragias menores se sitúa entre el 3,8 y el 12,3%. Las di-

ferencias entre unas y otras, podrían atribuirse, entre otras causas, al escaso número de pacientes de algunas series, al distinto intervalo de observación (en la serie de **Wheeler** (10) es de hasta 20 días), a la dosificación e incluso a las distintas formas de administración de la heparina.

En cuanto al momento de aparición de las hemorragias, algunos autores hallan una mayor incidencia durante los 3 primeros días de tratamiento (5). Sin embargo, otros (4, 7) coinciden con nosotros en que el mayor riesgo aparece alrededor de la semana de tratamiento. Esto tiene importancia en vista de la tendencia actual de algunos autores a iniciar el tratamiento dicumarínico precozmente durante el ingreso. Si bien es verdad que dichos autores demuestran una estancia hospitalaria más corta y una frecuencia no aumentada de hemorragias, creemos que es preferible mantener la heparina hasta 10 días, fundamentalmente a causa de que el control de las hemorragias es más fácil que con los dicumarínicos.

En lo que respecta a la localiza-

ción, en nuestra serie destaca la elevada incidencia de hemorragias digestivas, que suponen cerca del 30% de los sangrados. También en otras series es éste el origen frecuente de hemorragias (7, 14, 16). Este hecho, junto con nuestra observación de la elevada frecuencia de lesiones con potencial hemorrágico en estos pacientes (13) nos induce a pensar en la indicación de administrar un tratamiento gastroprotector (como profilaxis del sangrado) en los pacientes anticoagulados. Otras localizaciones frecuentes en nuestra y otras series son el tracto urinario y el espacio retroperitoneal.

Las hemorragias del tracto urinario suelen ser menores y fácilmente controlables. No así las hemorragias retroperitoneales cuya extremada variabilidad clínica (14) nos obliga a vigilar atentamente las primeras manifestaciones del sangrado. En alguna serie, como la de **Asbjorn Holm** et al. (7), las hemorragias retroperitoneales constituían la mayor parte de las hemorragias mayores, llegando incluso en algunos casos a precisar la evacuación quirúrgica.

Tabla II
Hemorragias por heparina en diversas series de la literatura

Autor, año	Referencia	Nº pacientes	Días seguimiento	Hemorragias M/m(%)	Comentarios
Wilson, 1981	5	114	15	9,6/11	10 pacientes con recidiva de EP
Conti, 1982	4	121	15	9,9/12,3	Casi todas después del 5.º día
Hattersley, 1983	6	134	—*	1,5/11	Gran variabilidad individual en las necesidades de heparina
Asbjorn, 1984	7	280	7	2,8/7,8	5 casos de hematoma retroperitoneal
Asbjorn Holm, 1986	8	26	7	0/3,8	Pocos enfermos
Girard, 1987	9	50	15	4/—	2 EP, una de ellas mortal
Doyle, 1987	3	103	7	5,8/3,8	
Faivre, 1988	11	29	10	10/—	3 casos de hematoma retroperitoneal
Wheeler, 1988	10	65	20	10,7/7,6	11 recidivas embólicas probables
Presente estudio		257	10	4,2/1,9	

M = hemorragias mayores; m = hemorragias menores; EP = embolia pulmonar; * no consta el tiempo de seguimiento.

Diversos autores se han propuesto identificar el perfil del paciente con mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con heparina. A pesar de ello, no existe el más mínimo consenso entre unas y otras series, con la excepción de la edad, en el sentido de que se produce una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas entre los pacientes de mayor edad (4, 15). Pese a que en nuestro trabajo se confirma esta tendencia, no pudimos demostrar una diferencia significativa en este sentido. Tampoco encontramos diferencias en cuanto al sexo, a pesar de que nuestra serie fue más frecuente en varones y en otras series parece que la hemorragia tiende a aparecer con mayor frecuencia en mujeres (7, 16). La forma de tratamiento parece influir de una manera más clara en la tendencia al sangrado. Así, diversos autores señalan que la infusión continua de heparina se acompaña de una proporción menor de complicaciones hemorrágicas (5) aunque a cambio de la aparición de más recidivas embólicas. Sin embargo, otros autores llegan a la conclusión de que la frecuencia de hemorragias se correlaciona con la dosis total de heparina recibida y no con la forma de administración (12).

Por último, diversos autores han buscado alguna prueba de laboratorio que permita identificar a los pacientes con una mayor facilidad para sangrar. En este sentido, **Ba-su** et al. (17) demuestran que un tiempo parcial de tromboplastia poco alargado tras la administración de heparina nos señala los pacientes con mayor tendencia a presentar recidivas embólicas, pero no puede preverse cuáles presentarán hemorragias. En la experiencia de **Bynum** et al. (18), los productos de degradación de fibrinógeno/fibrina también estarían aumentados en los pacientes con recidivas, pero

no identifican a los pacientes que sangrarán. Únicamente **Holm** et al. (19) demuestran una mayor alteración de las pruebas de coagulación (heparinemia y tiempo de protrombina) en los pacientes que presentaron hemorragias mayores.

En definitiva, seguimos sin poder identificar qué pacientes o grupos de pacientes presentan un mayor riesgo de sangrado cuando les administramos tratamiento anticoagulante con heparina por su enfermedad tromboembólica. Sí conocemos, en cambio, cuáles son las localizaciones más frecuentes de estas hemorragias y, por lo tanto, hacia dónde debemos dirigir la atención para detectar las primeras manifestaciones del sangrado. Sabemos también el momento en el que es más probable la aparición de la hemorragia. La aplicación de la práctica clínica del conocimiento de estos factores debe redundar en la toma de las decisiones terapéuticas de los enfermos con tromboembolismo venoso, facilitando la siempre deseable individualización de las mismas.

BIBLIOGRAFIA

1. MONREAL, M.; RUIZ, J.; SALVADOR, R.; MORERA, J.: Recurrent pulmonary embolism: A prospective study. «Chest» (en prensa).
2. BIELLO, D. R.; MATTAR, A. G.; McKNIGHT, R. C.; SIEGEL, B. A.: Ventilation-perfusion studies in suspected pulmonary embolism. «AJR», 133: 1033-1037, 1979.
3. DOYLE, D. J.; TURPIE, A. G. C.; HIRSCH, J.; BEST, C. et al.: Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis. «Ann. Intern. Med.», 107: 441-445, 1987.
4. CONTI, S.; DASCHBACH, M.; BLAISDELL, F. W.: A comparison of high dose versus conventional dose heparin therapy for deep vein thrombosis. «Surgery», 92: 972-980, 1982.
5. WILSON, J. E.; BYNUM, L. J.; PARKEY, R. W.: Heparin therapy in venous thromboembolism. «Am. J. Med.», 70: 808-816, 1981.
6. HATTERSLEY, P.; MITSUOKA, C.; KING, J. H.: Heparin therapy for Thromboembolic disorders. A prospective evaluation of 134 cases monitored by the activated coagulation time. «JAMA», 250: 1413-1416, 1983.
7. ASBJORN HOLM, H.; ABILGAARD, U.; KALVENES, S.; ANDERSEN, N. et al.: The antithrombotic effect of heparin in deep venous thrombosis: Relation to four heparin essays. «Acta Med. Scand.», 216: 287-293, 1984.
8. HOLM, H. A.; LY, B.; HANDELAND, G. F.; ABILGAARD, U. T. et al.: Subcutaneous heparin treatment of deep venous thrombosis: A comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. «Haemostasis», 16 (suppl. 2): 30-37, 1986.
9. GIRARD, P.; MATHIEU, M.; SIMONEAU, G.; PETITPRETZ, P.: Recurrence of pulmonary embolism during anticoagulant treatment: A prospective study. «Thorax», 42: 481-486, 1987.
10. WEELER, A. P.; JACQUISS, R. D.; NEWMAN, J. C.: «Physician practices in the treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. «Arch. Intern. Med.», 148: 1321-1325, 1988.
11. FAIBRE, R.; NEUHART, Y.; KIEFFER, Y.; APFEL, F. et al.: Un nouveau traitement des thromboses veineuses profondes: Les fractions d'heparine de bas poids moléculaire. Etude randomisée. «Press. Med.», 17: 197-200, 1988.
12. MORABIA, A.: Heparin doses and major bleedings. «Lancet», (i): 1278-1279, 1986.
13. MONREAL, M.; BOIX, J.; HUMBERT, P.; LAFOZ, E.: Gastroduodenal ulcer incidence in patients with venous thromboembolism. Gastrointestinal Endoscopy (en prensa).
14. ESTIVILL, X.; DOMINGO, P.; FONTCUBERTA, J.: Hemorragia retroperitoneal espontánea y tratamiento anticoagulante: Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. «Med. Clin.», 83: 587-592, Barcelona, 1984.
15. LANDEFELD, C. S.; COK, G. S.; FLATLEY, M.; WEISBERG, M.; GOLDMAN, L.: Identification and

- preliminary validation of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. «Am. J. Med.», 82: 703-713, 1987.
16. JICK, H.; STONE, D.; BORDA, I. T.; SHAPIRO, S.: Efficacy and toxicity of heparin in relation to age and sex. «New. Eng. J. Med.», 279: 284-286, 1968.
17. BASU, D.; GALLUS, A.; HIRSCH, J.; CADE, J.: A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with activated partial thromboplastin time. «N. Eng. J. Med.», 287: 324-327, 1972.
18. BYNUM, L. J.; PARKEY, R. W.; WILSON, J. E.: Tests of fibrin metabolism in recurrent deep vein thromboembolism. «Arch. Intern. Med.», 137: 1385-1389. 1977.
19. ASBJORN HOLM, H.; ABILGAARD, U.; KALVENES, S.: Heparin assays and bleeding complications in treatment of deep venous thrombosis with particular reference to retroperitoneal bleeding. «Thromb. Haemost.», 278-281, 1985.
-