



GRUPO CAHT

GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS



Toma de posición
inter-societaria sobre
recomendaciones para
la prevención de eventos
trombóticos venosos
en viajes

Grupo Cooperativo Argentino de
Hemostasia y Trombosis (Grupo CAHT)

Sociedad Argentina de Cardiología (SAC)

Comité de redacción:

Dra. Patricia Casais*, Dra. Laura Vrdoljak*,
Dr. Nicolás González#, Dra. Ana María Lauricella*,
Dra. Dolores Puente*, Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC,#}.

* Grupo CAHT

Sociedad Argentina de Cardiología

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina
de Cardiología

Comité de revisión:

Grupo CAHT:

Dra. Andrea Rossi, Dra. Susana Meschengieser,
Dra. María Esther Aris Cancela.

Sociedad Argentina de Cardiología:

Dr. Fernando Becastro, Dr. Cristian Caniggia^{MTSAC},
Dr. José Horacio Casabé^{MTSAC}, Dr. Héctor Gómez
Santa María, Dr. Lorenzo Martín Lobo^{MTSAC}.



INTRODUCCIÓN

Para que ocurra una trombosis deben darse una serie de circunstancias o “factores de riesgo” que provoquen la formación del coágulo¹. No todos los factores tienen el mismo poder para generar un evento trombótico; por eso se habla de factores de riesgo fuertes, moderados y débiles. La trombosis no se debe a la presencia de un único factor, generalmente deben coincidir más de uno para que ocurra².

Es frecuente que un factor de riesgo débil o transitorio desencadene la trombosis en personas que tengan una mayor probabilidad de sufrirla por sus características personales (por ejemplo: edad avanzada, ciertas enfermedades, o fármacos, etc.). Uno de los factores de riesgo débiles son los viajes prolongados. Se ha difundido la creencia de que quienes viajan en avión tienen mayor riesgo de padecer una trombosis; sin embargo, es la inmovilidad la que puede incrementar dicho riesgo. Por lo tanto, todos los viajes en que el espacio sea reducido y esté dificultada la movilidad (ya sea en avión, auto u ómnibus) aumentan el riesgo de sufrir un episodio trombótico^{1,3}.

Es importante aclarar que cuando se habla de “riesgo de tener trombosis por un viaje” se está comparando con el “riesgo de tener trombosis cuando no se realiza un viaje”. Los que viajan tienen alrededor de 2 veces más riesgo de tener trombosis que los que no viajan². Sin embargo, lo importante para cada persona en particular es el riesgo absoluto de trombosis que le confiere el viaje; para el avión se ha calculado que 1 individuo cada 4.656 pasajeros podría sufrir un evento trombótico⁴.

Dado que diariamente millones de personas en el mundo realizan viajes largos en avión o en algún otro medio de transporte es de fundamental importancia tratar de identificar la magnitud del riesgo, no sólo para realizar la correcta prevención, sino también para no generar preocupaciones infundadas o, lo que sería más serio aún, promover el uso inadecuado de drogas anticoagulantes.

TROMBOSIS Y AVIÓN, LA EVIDENCIA

Mecanismos de trombosis relacionados a viajes

Varios estudios han evaluado el efecto de los viajes, principalmente en avión, sobre el sistema de coagulación. Algunos de ellos se realizaron simulando las condiciones de un vuelo (inmovilidad, hipoxia, deshidratación, stress, polución ambiental) y otros se llevaron a cabo en viajes reales. En ambos casos se midieron marcadores de generación de trombina (fragmentos de protrombina 1+2 y complejos trombina-antitrombina), marcadores de fibrinólisis (dímero D, inhibidor del activador del plasminógeno [PAI] y activador tisular del plasminógeno [tPA]), factores de coagulación, inhibidores, marcadores de activación plaquetaria y de inflamación (P-selectina soluble, interleuquina-8 y elastasa asociada a neutrófilos)^{3,5}.

Los resultados obtenidos para las pruebas de generación de trombina son controvertidos. Algunos autores no encontraron cambios en 20 voluntarios, incluyendo 10 con factores de riesgo asociados, mientras que en otro estudio se observó reducción en la generación de trombina en 30 voluntarios sanos luego de 11 horas de vuelo⁷, y en un tercer estudio que incluyó 71 voluntarios se observó un aumento de los niveles de trombina⁸. Los resultados sobre el sistema fibrinolítico también fueron contradictorios^{9,10}.

Las mediciones de factor VII y VIIa, realizadas antes, durante y después de un vuelo de más de 8 horas de duración no mostraron diferencias significativas con el grupo control, sugiriendo que la activación de la coagulación asociada a viajes no se iniciaría a través de la vía extrínseca¹¹. La evidencia actual no permite sostener la hipótesis de que las condiciones propias del viaje sean suficientes para causar un estado protrombótico en los pasajeros⁵. Estos cambios, sólo pueden observarse en algunos individuos susceptibles, con factores de riesgo protrombóticos preexistentes⁸.

El mecanismo fisiopatológico de la trombosis asociada a viajes prolongados debería ser explicado como consecuencia de una interrelación de factores, que incluyen la inmovilidad en posiciones que dificultan el retorno venoso, la deshidratación e hipoxia moderadas y los factores de riesgo protrombóticos característicos de cada individuo.

Estudios epidemiológicos

En 2007 se publicó un estudio que involucró a 8.755 viajeros frecuentes (la mayoría empleados de compañías multinacionales) que realizaron 315.762 vuelos de diferente duración¹³. En ese grupo de personas se confirmó que 53 individuos sufrieron una trombosis. Este estudio permitió identificar que la duración del viaje se asocia con aumento del riesgo de trombosis. La frecuencia de embolia pulmonar luego de un viaje mayor de 12 horas es de 5 en 1.000.000, y el riesgo de muerte por embolia pulmonar inmediatamente después del viaje es menor que 0,6 por millón de pasajeros que vuelan más de 3 horas⁴.

Adjudicación del evento en el tiempo

El período de riesgo para desarrollar una trombosis puede extenderse hasta las 8 semanas posteriores al viaje¹⁴. El definir este periodo es importante ya que de esto depende que el evento tromboembólico sea interpretado como “provocado” o “no provocado”. Esta interpretación tiene gran implicancia clínica ya que la duración del tratamiento anticoagulante y el riesgo de sufrir nuevos eventos tromboticos dependen de la adjudicación de causalidad del evento trombotico al viaje. Es importante diferenciar entre el momento del diagnóstico y la ocurrencia del evento, si bien ha sido descripto que se puede atribuir causalidad del evento trombotico hasta las 8 semanas posteriores al viaje, la incidencia de eventos luego de las 4 semanas de ocurrido el viaje no fue estadísticamente significativa al grupo control¹³.

Por lo tanto, consideramos que un evento trombotico puede ser atribuible a un viaje prolongado hasta 4 semanas posteriores al mismo.

Entre las 4 y las 8 semanas, la asociación del viaje como factor causal sería sensiblemente más débil y queda a criterio clínico la evaluación de otras causas de trombosis.

Estratificación del riesgo inherente al pasajero

La evaluación del riesgo de trombosis es individual y cambia a lo largo del tiempo. Los factores de riesgo asociados al pasajero se pueden estratificar en tres categorías detalladas en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Estratificación del riesgo inherente al pasajero.

Bajo	Moderado	Alto
IMC <25	IMC >25	Trombosis previa no anticoagulada
Edad menor 50 años	Edad mayor 50 años	Cáncer activo
Sin comorbilidades	Síndrome varicoso	Tratamiento con agentes antiestrogéno
Sin antecedentes familiares de tromboembolismo	Anovulatorios y terapia de reemplazo hormonal	Síndrome antifosfolípido*
	Insuficiencia cardíaca	Trombofilia hereditaria de alto riesgo (dPC, dPS, dAT, FVL o G20210A homocigota, doble heterocigota)
	Trombofilias de bajo riesgo (FVL o G20210A heterocigota)	
	Inmovilización prolongada en los 30 días previos	
	Embarazo y puerperio	
	Anticuerpos antifosfolípidos	

IMC: índice de masa corporal; dPC: déficit de proteína C, dPS: déficit de proteína S, dAT: déficit de antitrombinIII, FVL: Factor V Leiden; G20210A: mutación del gen de la protrombina G20210A.

*Se considera la presencia de síndrome antifosfolípido cuando se cumplen los criterios de Sapporo.

Factores de riesgo asociados al viaje

El principal factor de riesgo asociado al viaje es la duración: menos de 4 horas: bajo; entre 4-8 horas: moderado y más de 8 horas: alto riesgo. Los viajes menores a 4 horas no requieren medidas de prevención.

MÉTODOS DE PROFILAXIS

Ejercicios de movilización: Si bien no existen estudios clínicos que demuestren que la movilización activa prevenga la trombosis, se considera que la inmovilidad es la principal causa desencadenante de eventos trombóticos asociados a viajes prolongados. Dado que la realización de ejercicios musculares isométricos no conlleva ni riesgos ni costos y podría resultar beneficiosa, se sugiere su realización en forma periódica durante el viaje, a intervalos de 2-3 horas (Recomendación clase I, nivel de evidencia C) (Figura 1, en retirada de contratapa luego de la bibliografía).

Medias de compresión graduada: Dos meta-análisis demostraron que son efectivas como tromboprofilaxis tanto en pacientes de bajo, como moderado y alto riesgo.

Recomendamos el uso de medias con un grado de compresión leve (Recomendación clase I, nivel de evidencia A) en pacientes sin contraindicaciones (Tabla 2). Se considera leve una presión en la pantorrilla de 14-15 mm Hg y de 14-18 mm Hg en el tobillo¹⁸.

Tabla 2: Contraindicaciones para el uso de medias de compresión graduada¹⁸.

Contraindicación
Enfermedad arterial periférica sospechada o comprobada
Cirugía de by-pass periférico
Neuropatía periférica u otras causas de deterioro sensorial
Cualquier condición local en la que las medias pueden causar daño, por ejemplo: piel frágil de papel de seda, dermatitis, gangrena o injerto reciente de piel
Alergia conocida al material de fabricación
Insuficiencia cardíaca
Edema severo de la pierna o edema pulmonar por insuficiencia cardíaca congestiva
Tamaño o forma de pierna inusual
Deformidad del miembro mayor que impide el ajuste correcto
Precaución
Úlceras venosas o heridas

PROFILAXIS FARMACOLÓGICA

Antiagregación plaquetaria: No está recomendado el uso de antiagregantes plaquetarios en ningún grupo de pacientes ya que un estudio demostró que el riesgo de eventos tromboticos en pacientes tratados con aspirina fue similar al del grupo control (Recomendación clase III, nivel evidencia B)¹⁹.

Fármacos antitrombóticos: No hay estudios que evalúen la efectividad ni el costo-beneficio de la profilaxis farmacológica con antitrombóticos en la población general por lo que no corresponde su indicación universal a todos los pasajeros y su uso debe restringirse únicamente a individuos con factores de riesgo de sufrir eventos tromboticos.

El uso de antitrombóticos sería razonable únicamente en pacientes de alto riesgo, previa evaluación médica y ponderación del riesgo de eventos tromboticos frente al eventual riesgo de sangrado. Para esto se debe considerar el uso de medicación concomitante tales como antiagregantes, corticoides, terapia anti-retroviral, entre otros; antecedentes de sangrado, deterioro de la función renal y/o hepática, edad avanzada, trastornos hemorragicos, etc.

En caso de indicarse el uso de fármacos antitrombóticos, su administración debería realizarse inmediatamente antes del embarque y no extenderse más allá del tiempo que dure el viaje dentro del medio de transporte. Esto implica que para la gran mayoría de los viajes en los que se decida realizar profilaxis antitrombótica farmacológica, el pasajero sólo deberá recibir una única dosis del fármaco previo al inicio del viaje.

La enoxaparina es el único fármaco que demostró reducir la incidencia de eventos tromboticos asociados a viajes prolongados. Un estudio comparó la eficacia de 400 mg de aspirina o enoxaparina en una dosis de 0,1 cc c/10 Kg de peso en una población de alto riesgo de trombosis contra un grupo control sin tratamiento. La incidencia de trombosis venosa profunda fue 4,8% en la rama sin tratamiento y 3,6% entre quienes recibieron aspirina ($p=ns$), mientras no se registraron eventos entre quienes recibieron enoxaparina ($p<0.002$)¹⁸.

Ningún ensayo clínico evaluó el uso de anticoagulantes orales directos (DOACs) en la prevención de eventos tromboticos asociados a viajes prolongados. Dado que los inhibidores directos del Factor X (apixaban y rivaroxaban) y el dabigatran, un inhibidor directo del Factor II, han demostrado no inferioridad y seguridad comparados con enoxaparina en otros escenarios clínicos, su empleo en esta situación podría considerarse en casos seleccionados^{20,21,22}.

No obstante, debe tenerse en cuenta que estos fármacos no han sido aprobados para esta indicación específica. Por otro lado, cabe remarcar que al no haberse evaluado estos fármacos para la prevención de eventos tromboticos asociados a viajes prolongados no es posible determinar cuál sería la dosis y posología adecuada y cualquier recomendación surge de extrapolar información proveniente de otros escenarios clínicos. Las dosis utilizadas en los diferentes ensayos clínicos que evaluaron el uso de DOACs para la prevención de eventos tromboembolicos fueron: apexaban 2,5mg c/12 horas²⁰; rivaroxaban 10mg/día²¹

(en pacientes clínicos y quirúrgicos) y dabigatran 150 o 220mg/día (prevención de trombosis en cirugía ortopédica)²².

Las alternativas de profilaxis farmacológicas se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3: Alternativas y dosis de fármacos antitrombóticos.

Fármaco	Duración del tratamiento	Nivel de Evidencia
Enoxaparina 1 mg/Kg c/24 hs.	Durante	B ¹⁹
DOACs:	el tiempo	C
•Apixaban: 2,5 mg c/12 hs.	a bordo	
•Rivaroxaban 10 mg c/24hs.		
•Dabigatran 150 mg c/24hs.		

Las Tablas 4 y 5 muestran las sugerencias de profilaxis no farmacológicas y farmacológicas según el riesgo del pasajero y la duración del viaje.

Tabla 4: Recomendaciones no farmacológicas según riesgo del pasajero y duración del viaje.

Riesgo del pasajero	Duración del viaje		
	<4 hs.	4-8 hs.	>8hs.
Bajo	Movilización activa	Movilización activa	Movilización activa
Moderado		Movilización activa	Movilización activa + medias
Alto		Movilización activa + medias	Movilización activa + medias

El grado de recomendación y nivel de evidencia se describen en el texto.

Tabla 5: Recomendaciones farmacológicas según riesgo del pasajero y duración del viaje.

Riesgo del pasajero	Duración del viaje		
	<4 hs.	4-8 hs.	>8hs.
Bajo	Ninguna	Ninguna	
Moderado		Ninguna	
Alto		Enoxaparina (IIB, ne:B)* DOACs (IIB, ne:C)*	Movilización activa + medias

*La indicación debe ser individualizada por el médico tratante considerando las características clínicas de cada paciente, uso de fármacos concomitantes y balanceando el riesgo de eventos tromboticos y de sangrado.

PACIENTES BAJO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Las personas que se encuentran en tratamiento anticoagulante, independientemente de la indicación y del fármaco utilizado ya se encuentran protegidas y deben continuar con su tratamiento habitual y no requieren tomar ninguna conducta particular.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

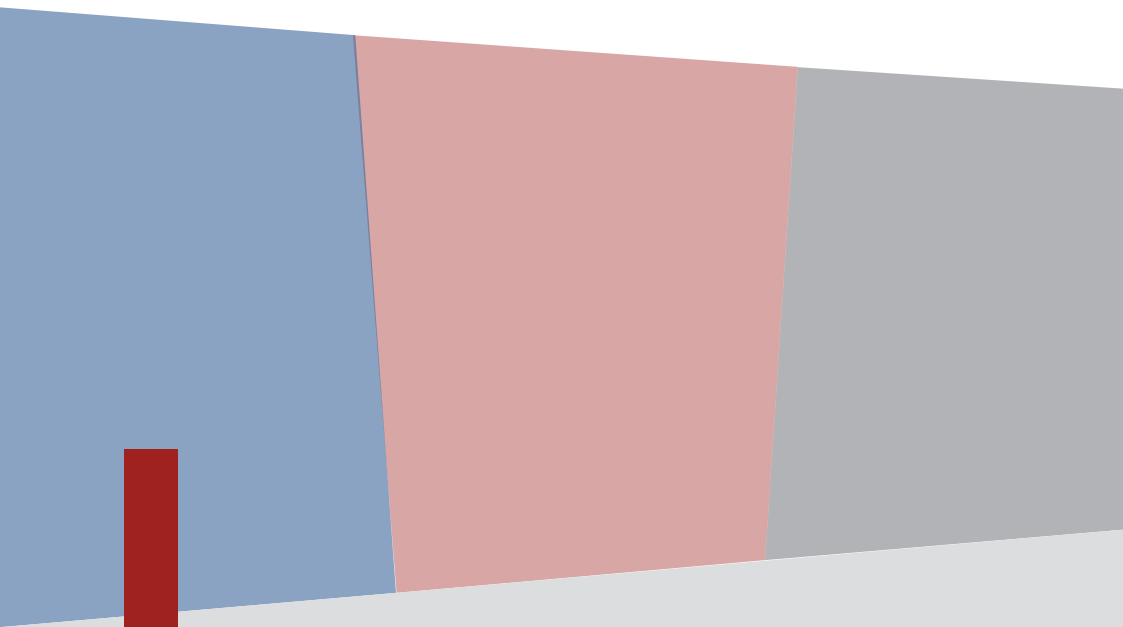
- Los pacientes que se encuentren bajo tratamiento anticoagulante crónico cualquiera sea la indicación del mismo deben continuar con su tratamiento habitual sin realizar modificaciones (**Recomendación clase I, nivel de evidencia C**).
- En caso de indicarse profilaxis farmacológica la misma debe hacerse en dosis profilácticas y no anticoagulantes (**Recomendación clase I, nivel de evidencia C**).
- En caso de considerarse la indicación de profilaxis anti-trombótica la misma debe ser individualizada e indicada por el médico tratante considerando las características clínicas de cada paciente, uso de fármacos concomitantes y balanceando el riesgo de eventos trombóticos y de sangrado (**Recomendación clase I, nivel de evidencia C**).
- En el caso de que se decida realizar profilaxis antitrombótica farmacológica el pasajero solo deberá recibir una dosis del fármaco previo al inicio del viaje y el tratamiento no deberá prolongarse más allá de la duración del viaje (**Recomendación clase I, nivel de evidencia C**).
- No se debe indicar aspirina como profilaxis de eventos trombóticos asociados a viajes prolongados (**Indicación clase III, nivel de evidencia B**).

Bibliografia

- ¹ Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; 353(9159): 1167-73.
- ² Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35 (43): 3033-69.
- ³ Cannegieter SC, Doggen CJM, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-Related Venous Thrombosis: Results from a Large Population-Based Case Control Study (MEGA Study). *PLoS Med* 2006; 3(8): e307.
- ⁴ Kuipers S, Schreijer AJM, Cannegieter SC, Buller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med* 2007; 262: 615-34.
- ⁵ Schreijer AJ, Hoylaerts MF, Meijers JC, Lijnen HR, Middeldorp S, Büller HR, et al. Explanations for coagulation activation after air travel. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(5): 971-8.
- ⁶ Schobersberger W, Schobersberger B, Mittermayr M, Fries D, Streif W. Air travel, hypobaric hypoxia, and prothrombotic changes. *JAMA* 2006; 296: 2313-4.
- ⁷ Boccalon H, Boneu B, Emmerich J, Thalamos C, Ruidavets JB. Long-haul flights do not activate hemostasis in young healthy men. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1539-41.
- ⁸ Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC, Middeldorp S, Büller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. *Lancet* 2006; 367(9513): 832-8.
- ⁹ Stricker H, Colucci G, Godio M, Mossi G, Mombelli G. The influence of a prolonged sitting position on the biochemical markers of coagulation activation in healthy subjects: evidence of reduced thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 380-1.
- ¹⁰ Stricker H, Colucci G, Alberio L, Mombelli G. Variation in coagulation inhibitors during prolonged sitting: possible pathogenetic mechanisms for travel-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 900-2.
- ¹¹ Schut AM, Venemans-Jellema A, Meijers JC, Middeldorp S, de Groot PG, Rosendaal FR, et al. Coagulation activation during air travel is not initiated via the extrinsic pathway. *Br J Haematol*. 2015; 169(6): 903-5.
- ¹² Schobersberger W, Schobersberger B, Partsch H. Travel-related thromboembolism: mechanisms and avoidance. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009; 7(12): 1559-67.
- ¹³ Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Büller HR, Rosendaal FR. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. *PLoS Med* 2007; 4(9): e290.
- ¹⁴ Kelman CW, Kortt MA, Becker NG, Li Z, Mathews JD, Guest CS, et al. Deep vein thrombosis and air travel: record linkage study. *Brit Med J* 2003; 327: 1072-5.
- ¹⁵ Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
- ¹⁶ Clarke MJ, Broderick C, Hopewell S, Juszcak E, Eisinga A. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD004002.
- ¹⁷ Sajid MS, Desai M, Morris R, Hamilton G. Knee-length graduated compression stockings for thromboprophylaxis in air travellers: A meta-analysis. *Int J Angiol* 2008; 17 (3): 119-23.
- ¹⁸ Treasure T, Hill J. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *J R Soc Med* 2010; 103(6): 210-2.
- ¹⁹ Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Incandela L, De S, Geroulakos G, et al. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study--prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: a randomized trial. *Angiology* 2002; 53(1): 1-6.
- ²⁰ Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365(23): 2167-77.
- ²¹ Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368(6): 513-23.
- ²² Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370(9591): 949-56.

Figura 1: Ejercicios de movilización activa.





GRUPO CAHT

GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS