

Tromboembolismo venoso y síndrome de la clase turista: medidas preventivas

Nuria Ruiz-Giménez Arrieta. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario “La Princesa”. Madrid.
Carmen Suárez Fernández. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario “La Princesa”. Madrid.

RESUMEN

Existen en la actualidad datos suficientes que indican que los viajes prolongados en avión predisponen a la aparición de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP). La probabilidad de ello, es tanto mayor cuanto mayor sea la duración del vuelo, evidenciándose a partir de las 6-9 horas de vuelo. La incidencia de TVP en miembros inferiores (MMII) en pasajeros con bajo riesgo es de 1.6% por vuelo de larga duración, aumentando hasta un 5% en pasajeros de alto riesgo (aquellos con factores de riesgo adicionales de Enfermedad Tromboembólica Venosa-EDEV). Es por ello, que en los vuelos prolongados se aconsejan una serie de medidas generales como son: prevenir la deshidratación, realizar estiramientos de la pantorrilla y evitar ropas ajustadas para evitar la TVP, consejos no siempre basados en evidencias científicas concretas. El uso de medias de compresión elástica (MCE) hasta la rodilla, con un rango de presión entre 14-30 mmHg ha demostrado reducir el edema de las piernas y prevenir la TVP asintomática de MMII. Su papel en la prevención de la EDEV sintomática requiere, sin embargo más estudios. La prevención farmacológica con heparinas de bajo peso molecular o con agentes profibrinolíticos, ya sean solos o en combinación con las MCE, parece ser eficaz, a diferencia del ácido acetilsalicílico (AAS), aún cuando requieren también de más investigaciones.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de clase turista, Enfermedad tromboembólica venosa, prevención.

Inf Ter Sist Nac Salud 2007; 31: 118-126.

Introducción

En 1954, Homans describe por primera vez un caso de trombosis venosa profunda (TVP) tras un vuelo de 14 horas de duración¹, aunque ya en 1940, Simpson refirió un incremento de la incidencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) entre fuerzas británicas que se pasaban periodos largos sentados en un apretado asiento en los refugios de asalto de Londres durante la segunda guerra mundial². Durante muchos años se han venido publicando numerosos casos aislados o series de escaso tamaño tratando de relacionar la enfermedad tromboembólica (EDEV) con los viajes prolongados; y es en 1977 cuando se acuña el término de *Síndrome de la clase turista* para describir los eventos trombóticos que aparecen en viajes en condiciones determinadas³. Años más tarde, en octubre del 2001, la muerte por TEP fatal de una joven de 28 años, tras desembarcar de un vuelo de 20 horas de Australia a Londres es la que suscita un gran interés tanto entre los medios científicos como en los medios de comunicación⁴. A pesar de la amplia cobertura en la prensa, de los datos disponibles hasta

hoy se deduce que la incidencia de EDEV asociada a viajes es menor que la impresión ofrecida por la publicidad y que existe una asociación débil entre trombosis venosa sintomática y viajes de larga duración sobretudo en el caso de pasajeros con otros factores de riesgo de EDEV^{4,5}.

No existe evidencia clara de que el riesgo de trombosis sea extensible a viajes prolongados en otros medios de locomoción tales como coche, autobús, tren, etc. Aunque existen algunos estudios que describen casos de EDEV asociada a los mismos⁶⁻⁹, la mayoría tratan de la EDEV asociada a vieja aéreo¹⁰⁻²³.

Incidencia del síndrome de la clase turista

Las observaciones actuales indican que la incidencia de EDEV relacionada con los viajes es globalmente baja. Su estimación se basa en estudios retrospectivos, estudios casos-control, y escasos, aunque de calidad, estudios de cohorte que aportan resultados contradictorios.

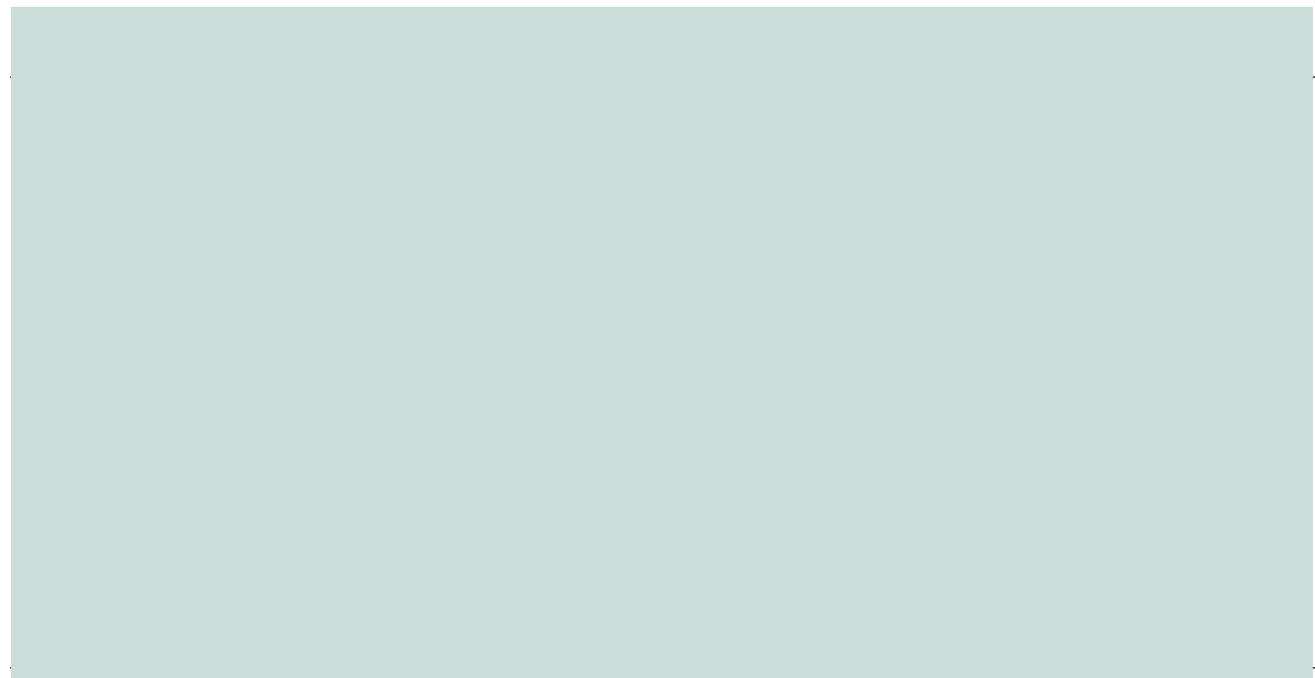
Existen dificultades a la hora de realizar estudios sobre incidencia de ETEV en viajes de larga duración¹⁰, estudios, por otro lado necesarios ya que no se pueden extrapolar las cifras obtenidas de la población general (estudios epidemiológicos estiman una incidencia de TVP en torno a 1-2 personas por 1000 habitantes por año) a la población que realiza viajes de larga duración ya que normalmente se trata de población sana, con menor riesgo para desarrollar la ETEV que la población general al no poder la mayoría de los pacientes de alto riesgo realizar viajes por problemas de salud. Otra dificultad a la hora de estimar la incidencia real de la TVP entre viajeros es la dificultad diagnóstica de la enfermedad. Los métodos diagnósticos de referencia (venografía) son exploraciones caras e invasivas, por lo que no resultan idóneos como pruebas diagnósticas de "screening". Los estudios deben utilizar técnicas no invasivas, como el ecodoppler, e idealmente deberían ser realizados antes y después del vuelo, lo que supone un gasto de tiempo y recursos y a la que cabe sumar una menor sensibilidad en la detección de TVP distal. Otro problema es el número de sujetos reclutados en estos estudios en los que no es posible a veces el seguimiento (por problemas de conexión entre vuelos, horarios, etc.). También la elección del momento de la realización del "screening" es importante, ya que el trombo se puede formar varios días después del viaje. En la mayoría de los estudios se realiza la prueba una hora tras su llegada al aeropuerto, por lo que casos posibles de aparición tras abandonar el aeropuerto, no son diagnóstica-

dos. Todos estos factores contribuyen a la dificultad y falta de acuerdo en la estimación de la incidencia de la ETEV en viajeros.

Incidencia de TEP en pasajeros aéreos

Se han publicado 3 estudios bien diseñados que investigan casos de TEP sintomática que llegan al hospital de referencia desde los aeropuertos de París, Madrid-Barajas y Sydney¹¹⁻¹³.

El estudio prospectivo de Lapostolle y col.¹¹ ha sido sin duda, una importante contribución. Se incluyen todos los pasajeros que desde Noviembre de 1993 hasta Diciembre del 2000 llegaron al aeropuerto Charles de Gaulle de París. De un total de 135.290.000 pasajeros se confirmó el diagnóstico de TEP en 56 casos, lo que equivale a un porcentaje de 0.4 casos por millón de pasajeros. De los 56 casos de TEP, el 75% de los pasajeros reconocía haber estado durante todo el vuelo inmóvil y 53 tenían factores de riesgo de enfermedad tromboembólica. Entre ellos destaca el antecedente de ETEV previa, tratamiento con estrógenos o progestágenos y venas varicosas en extremidades inferiores y edad superior a 40 años. En dicho estudio se aprecia una clara asociación entre la distancia del trayecto recorrido y el riesgo de TEP. No se produjo ningún caso de TEP en viajes de menos de 2.500 Km. Todos los pasajeros con TEP habían viajado más de 4.000 Km. Los autores muestran claramente que el viaje aéreo es un factor de riesgo para TEP y que el riesgo de padecer un TEP está relacionado con la distancia del trayecto recorrido (Figura 1). La inciden-



(*)= Los valores que se muestran sobre las barras son número de casos por millón de pasajeros con el intervalo de confianza del 95%. Modificado Lapostolle¹¹.

cia de TEP sintomática en global es extremadamente baja (0.4 TEP por millón de pasajeros) pero parece existir un incremento progresivo y significativo según la distancia del trayecto recorrido. Cuando la distancia del viaje es mayor de 5.000 Km la incidencia es de 1.5 casos de EP x millón de pasajeros) y el incremento es mayor en vuelos con distancias por encima de 10.000 Km (incidencia 4.77 casos de TEP por millón de pasajeros).

De forma similar, en el estudio de Pérez-Rodríguez y col.¹² con un seguimiento desde enero de 1995 a diciembre de 2000 de pasajeros del aeropuerto de Madrid-Barajas, observan que todos los casos de TEP se producen en pasajeros de vuelos de más de 6 horas. Refieren una incidencia de TEP sintomático en global de 0.39 TEP por millón de pasajeros que aumenta a 1,65 casos de TEP sintomático por millón de pasajeros en vuelos de más de 8 horas. Asimismo, en el aeropuerto de Sydney,¹³ donde se analiza los vuelos de más de 9 horas de duración obtienen una incidencia similar de TEP sintomático de 2.57 casos por millón de pasajeros.

La incidencia de TEP *sintomática* global es, por tanto, baja, pero existe un incremento substancial cuando la distancia del viaje es mayor a 5.000 millas (1.5 casos de TEP sintomático por millón de pasajeros) o el tiempo del vuelo es mayor de 8 horas (2.57 casos de TEP por millón de pasajeros que aterrizan). Dado que la ETEV cursa asintomática en la mayoría de los casos, se podría lanzar la hipótesis de que los casos de TEP sintomático indican la punta del iceberg respecto a la ETEV en general.

Incidencia de TVP en pasajeros aéreos

La mayoría de los casos de ETEV asociados a los viajes son TVP asintomáticas. En una revisión sistemática que analiza los escasos estudios publicados que evalúan la incidencia de TVP sintomática en viajes aéreos encuentran una incidencia entre 0 y 0.28%¹⁴. La incidencia de TVP asintomática en viajes aéreos varía entre 0 y el 10% según los estudios publicados.

En el estudio prospectivo randomizado de Scurr y col.¹⁵ se investiga el % de TVP asintomáticas mediante la realización de ecodoppler entre pasajeros que llegan de vuelos de más de 8 horas de duración al aeropuerto de Heathrow-Londres. Obtiene una incidencia de 10% (IC95%: 4.8-16%) de TVP asintomáticas en el grupo control (sin medidas preventivas). Aunque no estratifica a los pasajeros por riesgo de ETEV, la mayoría de los sujetos del estudio tenían más de 50 años y la duración media del vuelo era de 23 horas (18-36).

Los estudios de LONg FlighT Thrombosis (LON-FLIT) controlados y randomizados se originaron inicialmente para detectar la incidencia de TVP asociada a vuelos aéreos de larga duración y la adopción de posi-

bles medidas preventivas¹⁶. El estudio LONFLIT 1 buscaba la incidencia en grupos de bajo/medio riesgo mientras el LONFLIT 2 evaluó el papel de las medias de compresión elástica (MCE) en sujetos de alto riesgo. Dichos estudios publicados en 2001, muestran que el riesgo cuantitativo de TVP asintomática en miembros inferiores entre pasajeros de bajo/medio riesgo que realizan vuelos de larga distancia (más de 10 horas) es de 0-1.4%, mientras que en los pasajeros de alto riesgo (aquéllos con *factores de riesgo adicionales* para ETEV tales como: ETEV recurrente, trombofilia, movilidad limitada, neoplasia activa, varices u obesidad mórbida) el riesgo de TVP asintomática puede alcanzar hasta el 4-6% por vuelo de larga duración.

En 2003, Schwarz y col.¹⁸ en su estudio de cohorte controlado donde 964 pasajeros de vuelos aéreos son comparados con un grupo de 1213 voluntarios de las mismas características (edad-sexo) que no viajan (controles) observa mediante ecodoppler de MMII, una incidencia de eventos trombóticos de 2.8% (0,7% de TV proximal y 2.1% de TVP distal) entre pasajeros de vuelos de larga duración (8.5-13 horas) frente a un 1% en los controles (0,2% de TV proximal y 0.8% de TVP distal).

En el New Zealand Air Traveller's Thrombosis (NZATT) estudio¹⁹ se incluye 878 pasajeros de bajo/moderado riesgo que realizan vuelos de más de 10 horas de duración. Se realiza seguimiento de 3 meses a pasajeros con D-dímero negativo con ecodoppler y TAC helicoidal encuentran una incidencia de ETEV de 1% (IC95%: 0,5-1,9%).

Fuerza de asociación: estudios casos control y estudios de cohorte

En una revisión publicada¹⁰ por Ayra y col. se analizan los diferentes estudios controlados sobre la asociación de ETEV y el viaje aéreo. Observan que existe una asociación entre ETEV y el viaje aéreo con un odds ratio (OR) de 1.59 (IC 95%: 1.04-2.43) estimado a partir de los diferentes estudios casos-control^{6,8,21,22} (Tabla I).

Al analizar los diferentes estudios de cohorte controlados se observa que los viajeros de larga distancia tienen un riesgo relativo de padecer una trombosis de 2 a 4 veces más que los no viajeros¹⁸ y no existe evidencia en la actualidad de que la trombosis sea más probable en pasajeros de la clase económica que en la de negocios o en primera clase¹⁰.

La mayoría (70-80%) de los viajeros que desarrollan ETEV asociado a viajes tienen asociado 1 ó más factores de riesgo para padecer esta enfermedad^{5,11,24,25}. Los factores de riesgo encontrados en los casos de ETEV asociado a viajes son:

Tabla I.
Estudios casos-control sobre ETEV y viaje aéreo

Autor ^{RB}	Año	Grupo de pacientes (casos) (Nº.)	Grupo control (Nº.)	Historia de viaje	Nº de pacientes frente a controles con historia de viaje reciente	Odds ratio (95% IC)
Ferrari E. ⁶	1999	160 ETEV	160 sin ETEV	Viaje de >4 horas (cualquier tipo de transporte)	39 vs 12	3.98 (1.9-8.4)
Samama MM. ⁸	2000	494 TVP	494 sin TVP	Viaje largo cualquier tipo de transporte	62 vs 31	2.35 (1.45-3.80)
Kraaijenhagen RA. ²¹	2000	186 TVP	602 sin TVP	Viaje aéreo	4 vs 13	1 (0.3-1.4)
Arya R. ¹⁰	2002	185 TVP	383 sin TVP	Viaje aéreo >8 h	14 vs 22	1.3 (0.6-2.8)
Martinelli I ²²	2003	210 ETEV	210 sin ETEV	Viaje aéreo	31 vs 16	2.1 (1.1-4.0)

ETEV: enfermedad tromboembólica;

RB: referencia bibliográfica;

TVP: trombosis venosa profunda.

- Edad avanzada¹⁸,
- Antecedentes personales de ETEV previa^{4,12,18,22}
- Trombofilias como la mutación del factor V de Leiden, mutación del gen de la protrombina G20210^{15,18,22}
- Terapia con anticonceptivos orales o T. hormonal sustitutiva^{4,22}
- Neoplasia activa^{5,12}
- Obesidad^{12,18}
- Cirugía o traumatismos recientes⁴
- Enfermedades crónicas⁵

Sin embargo, existe también evidencia de que la trombosis puede desarrollarse en personas sin otros factores de riesgo conocidos además del propio viaje de larga duración^{9,23,19,6}.

Fisiopatología

De los mecanismos fisiopatológicos sugeridos, el estasis venoso provocado por la inmovilidad prolongada en condiciones estrechas, la reducción de actividad muscular y la compresión venosa de las piernas, ya descrito en los años 50 por Homans¹ es el factor precipitante principal^{18,4,25}. Además han sido descritos otros factores adicionales como son:

- La *deshidratación*, como resultado de la insuficiente ingesta de líquidos, pérdidas insensibles de agua por el ambiente extremadamente seco del avión, así como el consumo de alcohol y cafeína durante el viaje que pueden provocar hemoconcentración^{4,6,25}.
- Condiciones de *hipoxia hipobárica* en la cabina del avión en altitudes elevadas. Existen ciertos datos que sugieren que condiciones de hipoxia hipobárica moderada como la que aparece en cabinas de avión a alta altitud permitiría una activación del sistema de coagulación. Varios autores observan que un descenso en la presión

parcial de O₂ y de la presión ambiental como el producido en una cabina del avión, en altitudes elevadas reduce la actividad fibrinolítica espontánea en el endotelio, e induce la activación de la coagulación^{4,26}. Sin embargo, dichos hallazgos no se han confirmado con posterioridad⁷. Es un factor que no está presente en otros medios de locomoción por lo que es posible que el riesgo de ETEV pueda ser mayor en el viaje aéreo²⁵.

- Finalmente el *aumento de eritropoyetina* y la *retención de líquidos* causando edemas en miembros inferiores pueden ser otros factores involucrados^{4,25}.

Clínica

El porcentaje de pacientes con ETEV confirmada que han viajado en las semanas previas al evento trombótico varía entre un 1.7 a 10% según los estudios⁵. En el registro RIETE sobre enfermedad tromboembólica donde se incluyen a más de 14.000 pacientes de más de 90 hospitales españoles y algún hospital de Francia, Argentina y México, el porcentaje de pacientes con ETEV confirmada con antecedente de viaje reciente es del 1.7%, siendo con frecuencia mayor en jóvenes varones obesos que presentan poca co-morbilidad y que evolucionan de forma favorable. En los mismos no se encuentran otros factores de riesgo adicionales para ETEV y distintos medios de locomoción están incriminados⁹. En un estudio multicéntrico de Nueva Zelanda²³ publicado en el *Respiration* 2006- el 10.4% de los pacientes con ETEV confirmada habían realizado un vuelo reciente en avión, en el 43% la duración del vuelo era de más de 10 horas y en el 50% de ellos no se registraba otro factor de riesgo asociado. En el estudio de Pérez Rodríguez¹², el porcentaje de pacientes con TEP sintomático (excluyen las TVP aisladas) que llegan des-

de el aeropuerto de Barajas al Hospital Ramón y Cajal es del 2.7% y el 100% tienen al menos otro factor de riesgo asociado a la ETEV. La mayoría de los pasajeros con TEP manifiestan el síntoma inicial durante el viaje o inmediatamente después, al llegar al aeropuerto. Sin embargo, la aparición de los síntomas puede ser tan variable como aparecer incluso varias semanas después^{6,11,23,24}. Los síntomas más frecuentes de los casos de TEP asociado a viajes en avión referidos fueron: disnea (65% de los casos), síncope (63%), dolor pleurítico (31%), síntomas de TVP en miembros inferiores (38%) y fiebre (6.3%). La mayoría de ellos presentaban discretas alteraciones radiológicas (como ausencia de vascularización periférica, o elevación del hemidiafragma). En el ECG se observó patrón S1Q3T3 en el 38% de los pacientes, y en el 80% de los pacientes se encontró hipoxemia en la gasometría, con insuficiencia respiratoria en el 44% (definida como $pO_2 < 60$ mmHg)¹².

Prevención del síndrome de la clase turista

Las recomendaciones realizadas en la VII Conferencia Consenso del ACCP sobre la prevención del síndrome de clase turista quedan reflejadas en la tabla II y tabla III⁵.

Medidas profilácticas

En la actualidad disponemos dos grandes grupos de medidas profilácticas: las *físicas*, dirigidas a combatir el estasis venoso, y las *farmacológicas*, encaminadas a reducir la hipercoagulabilidad.

Recomendaciones generales

El síndrome de la clase turista puede ser prevenible por las denominadas medidas higiénico-dietéticas recomen-

dadas a todos los pasajeros de vuelos de larga duración por la mayoría de los autores. Tales medidas incluyen:

- Ingerir abundantes líquidos (al menos 1 vaso de agua cada 2 horas) y no consumir bebidas alcohólicas.
- Evitar ropa ajustada. Evitar calcetines y ropas apretadas así como sentarse con las piernas cruzadas que dificultan la circulación.
- No colocar el equipaje debajo del asiento delantero para evitar limitar el espacio entre las piernas.
- Realizar ejercicios de contracción y estiramiento de las piernas al menos cada 2 horas. Se debería estimular la realización de actividades físicas mínimas, como deambular por la cabina o movilizar las extremidades inferiores y cambiar de posición de forma frecuente (3 minutos cada hora).
- Otras medidas serían escoger asientos situados en el pasillo, ya que permiten mayor movilidad, no tomar fármacos hipnóticos ni pastillas para dormir, y dormir durante el vuelo con las piernas estiradas y relajadas.

Los mismos consejos se deben proporcionar a viajeros de autobús o de tren que requieran estar muchas horas quietos en un asiento (RB). El papel de estas medidas en la prevención de la TVP asociada a viajes se basa en el sentido común y de conclusiones indirectas de los mecanismos fisiopatológicos implicados más que en una evidencia científica directa (*Grado de recomendación 1C*)^{5,10}.

Medias elásticas de compresión gradual

Las medias elásticas de compresión venosa gradual (MEC) que ejercen una presión en el tobillo entre 14 y 30 mmHg (clase 1 ó 2) han demostrado ser efectivas en la prevención del edema de las piernas y en la reducción de TVP asintomática entre los pasajeros de vuelos de larga distancia y las guías consenso actuales recomiendan su uso en pasajeros de alto riesgo con un nivel de evidencia 2B⁵.

En una revisión de la Cochrane²⁷ donde se incluyen

Tabla II.
Recomendaciones de la VII Conferencia Consenso del ACCP sobre la prevención de ETEV en viajes de larga distancia

Recomendaciones	Niveles de Evidencia
No se precisa profilaxis de ETEV en sujetos en los que el viaje es el único FR. Se recomiendan las siguientes medidas generales para los viajeros de largas distancias (por ejemplo, vuelos de > 6 horas): - evitar ropas ajustadas alrededor de las extremidades inferiores o de la cintura, - prevenir la deshidratación - realizar estiramientos frecuentes de los músculos de la pantorrilla.	GRADO 1C
Para viajeros de larga distancia con factores de riesgo adicionales para ETEV, se recomiendan las medidas generales arriba mencionadas. Si se considera una profilaxis activa porque se percibe un incremento del riesgo de ETEV, se sugiere el uso de medias de compresión elástica gradual (MCG) correctamente ajustadas por debajo de la rodilla, que proporcionen una presión de 15-30 mmHg en el tobillo o una profilaxis con una dosis única de HBPM inyectada antes de la salida.	GRADO 2B
Se desaconseja el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención de ETEV asociada a viaje.	GRADO 1B

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

ETEV: enfermedad tromboembólica.

FR: factor de riesgo.

Tabla III.
Escala de grados de recomendación de la VII Conferencia Consenso del ACCP.

Grado de recomendación	Relación riesgo-beneficio	Fuerza metodológica de los estudios	Implicaciones
1 A	Evidente	ECA sin limitaciones importantes	Recomendación fuerte: se puede aplicar a la mayoría de los pacientes
1 B	Evidente	ECA con limitaciones importantes	Recomendación fuerte: probablemente pueda aplicarse a la mayoría de los pacientes
1 C	Evidente	Estudios observacionales	Recomendación de fuerza intermedia: puede cambiar cuando se disponga de evidencia
2 A	No evidente	ECA sin limitaciones importantes	Recomendación de fuerza intermedia: los resultados pueden variar dependiendo de los pacientes o de las circunstancias.
2 B	No evidente	ECA con limitaciones importantes	Recomendación débil: otras alternativas pueden ser mejores para algunos pacientes en algunas circunstancias
2 C	No evidente	Estudios observacionales	Recomendación muy débil: otras alternativas pueden ser igual de razonables

ECA: ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

10 estudios randomizados (n= 2856), 9 de los cuales (n = 2821) comparan MEC en ambas piernas frente a no llevarlas, y uno (n = 35) compara resultados de llevar una media en una pierna durante el viaje de salida y en la otra pierna durante el viaje de vuelta. De los 9 estudios, en 7 se incluyeron pasajeros de riesgo bajo-moderado (n = 1548) y en dos de alto riesgo (n = 1273). La duración de los vuelos fue de más de 7 horas. Cincuenta de los 2637 pasajeros con seguimiento disponible en los estudios desarrollaron TVP asintomática: 3 llevaban MCE frente a 47 que no (odds ratio 0.10, IC 95%: 0.04-0.25, P < 0.00001). Concluyen que las medias de compresión reducen la TVP entre los pasajeros que las llevan, frente a los que no las llevan. Asimismo, observan un impacto significativo en la reducción de edema de miembros inferiores (basado en 6 de los estudios). No todos los estudios refieren algún problema con las medias pero aquellos que lo realizaron, observaron que la tolerabilidad fue muy buena, no se registraron quejas ni efectos secundarios e incluso, los pasajeros que llevaron las MCE comentaban un menor discomfort en sus piernas frente a los que no lo llevaban. Ninguno de los pasajeros desarrollaron TVP sintomática ni se objetivaron eventos serios como TEP sintomático o muerte.

Los estudios randomizados y controlados publicados quedan reflejados en la tabla IV^{15,16,27-31}. Los 6 estudios randomizados LONg FLIghT (LONFLIT) que evalúan las medias de compresión venosa hasta la rodilla con presiones de 14-30 mmHg en el tobillo muestran una reducción del edema y la TVP asintomática.

Aunque ni la duración del vuelo ni la existencia de factores de riesgo adicionales son similares en tales estudios, la suma de la incidencia de TVP diagnosticados por ecodoppler en pasajeros que no recibieron profilaxis fue de 3.7% (50 de 1341 pasajeros), mientras que en los pasajeros que usaron medias de compresión hasta la rodilla con presiones de 14-30 mmHg, la incidencia de TVP se redujo al 0.2% (2 de 1255). Mientras el LONFLIT 2 evalúa el papel de las medias de compresión elástica (MCE) en sujetos de alto riesgo¹⁶, el estudio LONFLIT 4 en tres publicaciones diferentes, evalúan la utilidad de las medias, en grupos de riesgo bajo-moderado²⁸⁻³⁰. En el primer estudio de LONFLIT 4²⁸ se utilizan medias de compresión Flight socks, Scholl, UK (compresión de 14-17 mmHg en el tobillo). Demuestran una reducción de TVP y de edema en el grupo de tratamiento. En la segunda publicación²⁹ se utilizaron medias de compresión Sigvaris, Traveno, Ganzoni que ofrecen una presión de 12-18 mmHg en el tobillo. En ambas partes no hubo episodios de TVP ni en el grupo control ni en el grupo de MCE pero se objetivó una reducción de edema en el grupo de MCE. La tercera publicación del estudio LONFLIT 4³⁰ se utilizaron medias de compresión Kendall travel socks (Tyco Healthcare, Mansfield, USA) que ofrecen una compresión de 20-30 mmHg en el tobillo y mostraron una reducción de episodios de TVP y de edema de miembros inferiores. Una de las limitaciones de estos estudios es que la intervención no es ciega y en algunos de los estudios no queda claro si la realización de la prueba diagnóstica de TVP fue ciega. Posteriormente, se realizó

TABLA IV.
Ensayos clínicos randomizados sobre trombo-profilaxis de ETEV en viajes de larga distancia

Estudio ^{RF} / año	Grupo de riesgo de trombosis ²	Media de la duración del vuelo (horas)	Intervención		Nº de pacientes con TVP ¹ / total nº de pacientes (%)	
			Grupo control	Grupo experimental	Grupo control	Grupo experimental
Scurr JH y col. ¹⁵ / 2001	Bajo	18-36	Nada	MCG 20-30 mmHg	12/116 (10.3%)	0/115 (0%)
Belcano y col. ¹⁶ / 2001 LONFLIT 2	Alto	10-15	Nada	MCG 20-30 mmHg	19/422 (4.5%)	1/411 (0.24%)
Cesarone y col. ³¹ / 2002 LONFLIT 3	Alto	>10	Nada	AAS*	4/82 (4.8%)	3/84 (3.6%)
				HBPM ⁺⁺		0/82 (0%)
Belcano y col. ²⁹ / 2002 LONFLIT 4 Concorde Edema-SSL Study	Bajo-moderado	7-12	Nada	MCG 14-17 mmHg	7/322 (2.2%)	0/321 (0%)
Cesarone y col. ³⁰ / 2003 LONFLIT 4 Ecotrans	Bajo-moderado	7-12	Nada	MCG 12-18 mmHg	0/169 (0%)	0/172 (0%)
Cesarone y col. ³¹ / 2003 LONFLIT 4 Concorde DVT and Edema Study	Bajo-moderado	11-12	Nada	MCG 20-30 mmHg	2/138 (1.4%)	0/138 (0%)
Belcano y col. ³² / 2003 LONFLIT 5 JAP	Alto	10-13	Nada	MCG 14-17 mmHg	6/101 (5.9%)	1/104 (1%)
				HBPM ⁺		0/102 (0%)

¹Diagnostico de TVP mediante Ecodoppler rutinario tras el vuelo (ETEV asintomática).

²Using the authors' definition of risk; generally, low risk = no thrombosis risk factors; high risk = one or more risk factors including previous DVT, coagulation disorder, limited morbidity, current or recent cancer, large varicose veins, or severe obesity.

+HBPM (enoxaparina 4000U) 12 horas antes del vuelo; * AAS: 400 mg/día 12 horas antes y durante 3 días; ++HBPM (enoxaparina 100 U/kg peso entre 2-4 horas antes del vuelo).

AAS: ácido acetil salicílico. ETEV: enfermedad tromboembólica. HBPM: heparina de bajo peso molecular. MDG: medias de compresión gradual. TVP: trombosis venosa profunda.

el estudio LONFLIT 5 JAP³¹ donde utilizaron las medias de compresión Flight socks, Scholl, UK con una compresión de 14-17 mmHg en el tobillo en vuelos de 11-13 horas en sujetos de alto riesgo. La diferencia de incidencia de TVP diagnosticado por ecodoppler entre el grupo control y el de las medias fue estadísticamente significativa ($p < 0.002$; 6 veces mayor que el grupo control).

Se requieren en cualquier caso, más estudios randomizados controlados que incluyan mayor número de sujetos, antes de determinar el papel de las medias de compresión en la prevención de TVP sintomática, TEP o muerte.

Tromboprofilaxis

Existen pocos estudios aunque bien diseñados en los que se evalúa la utilidad de heparina de bajo peso molecular (HBPM), ácido acetilsalicílico (AAS), u otros agentes profibrinolíticos en la prevención de la TVP

asociada a viajes. Son estudios de pequeño tamaño muestral y aportan resultados variables. Por tanto, en la actualidad no se puede concluir que existe suficiente evidencia que soporte la recomendación del uso rutinario de *tromboprofilaxis activa* en todos los pasajeros. Hasta que se disponga de más estudios, la decisión de recomendar *tromboprofilaxis* en los pasajeros de viajes de larga distancia, especialmente en aquellos con un riesgo incrementado de ETEV debe ser realizada de forma individualizada⁵.

• Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Una dosis única de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina inyectada entre 2 y 4 horas antes del viaje a dosis de 1mg/ Kg peso = 0.1 mL/ 10 Kg de peso o 4000 UI) en pasajeros de alto riesgo (aquellos con otros factores de riesgo para desarrollar enfermedad tromboem-

INDICE

INFORMACIÓN TERAPÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Volumen 31, núms. 1 al 4 (2007) páginas 1 a la 140

A

Agencia Española de Medicamentos y Productos

Sanitarios: novedades *31 (1): 33.*

Alglucosidasa alfa: nota informativa, *31 (1): 24.*

Aminolevulinato de hexilo: breve revisión, *31 (1): 18-19.*

Antiagregantes: seguimiento del tratamiento en pacientes con stent coronario, *31(3): 88-97.*

Autorización de medicamentos: mejoras en la gestión, *31 (2): 70.*

B

Bloqueantes alfa-1 adrenérgicos: síndrome del iris flácido, *31 (1): 31-32.*

C

Centro Coordinador Comités Éticos Investigación

Clínica (CC-CEICs): estadísticas 2006, *31 (1): 34.*

Clofarabina: breve revisión, *31 (4): 126.*

D

Daptomicina: nota informativa, *31 (1): 24-25.*

Darunavir: breve revisión, *31 (3): 98.*

Dasatinib: breve revisión, *31 (3): 98-99.*

Deferasirox: breve revisión, *31 (4): 126-127.*

Dentífricos con dietilenglicol: información, *31 (2): 69.*

Dexrazoxano: nota informativa, *31 (1): 25.*

E

Ectoparasitosis: tratamiento de las enfermedades parasitarias (II), *31 (2): 63.*

EFG: autorizados en 2006, *31 (1): 30.*

Enfermedades de transmisión sexual: actualización de su abordaje, *31 (2): 39-54.*

Entecavir: breve revisión, *31 (2): 65.*

Esclerosis múltiple: tratamiento, *31 (4): 111-117.*

F

Farmacovigilancia: nuevo real decreto, *31 (4): 135-136.*

G

Gadofosveset: nota informativa, *31 (1): 25-26.*

Gasulfasa: nota informativa, *31 (1): 26.*

H

Helmintosis: tratamiento de las enfermedades parasitarias (II), *31 (2): 55-63.*

I

Idursulfasa: breve revisión, *31 (3): 99.*

Indicadores de la prestación farmacéutica a través de receta en 2006, *31 (3): 104.*

Insuficiencia cardiaca en el anciano: tratamiento, *31 (3): 75-87.*

Insulina glulisina: breve revisión, *31 (1): 20.*

Insulina inhalada: breve revisión, *31 (2): 65-66.*

Investigación clínica independiente: programa de ayudas, *31 (1): 33 y 31 (2): 70.*

K

Ketorolaco: cambio a medicamento de uso hospitalario, *31 (2): 67-68.*

M

Médicos: plan de formación continuada, continuación del programa, *31 (2): 70.*

Medicamentos genéricos:

- autorizados en 2006, *31 (1): 30.*
- autorizados en 2007, *31 (2): 66.*

Medicamentos huérfanos:

- autorizados en 2006, *31 (1): 30.*
- autorizados en 2007, *31 (2): 66.*

N

Natalizumab: breve revisión, *31 (2): 66.*

Nelfinavir: situación después de su retirada del mercado, *31 (2): 69.*

O

Oxibato de sodio: nota informativa, *31 (1): 26-27.*

P

Palifermina: nota informativa, *31 (1): 27-28.*

Piroxicam: restricciones de uso, paso a diagnóstico hospitalario y actualización, *31 (3): 100-101.*

Principios activos de mayor consumo durante 2006, *31 (3): 103-104.*

Principios activos nuevos en 2006: revisión, breve información, *31 (1): 24-29.*

Protozoosis: tratamiento de las enfermedades parasitarias (I), *31 (1): 3- 16.*

R

Rosiglitazona: riesgo cardiaco, *31 (3): 101-102.*

Rotigotina: breve revisión, *31 (1): 21-22.*

S

Síndrome de la clase turista: prevención, *31 (4): 118-125.*

Subgrupos ATC de mayor consumo durante 2006, *31 (4): 130-135.*

Sorafenib: breve revisión, *31 (1): 22-23.*

Sunitinib: breve revisión, *31 (1): 22-23.*

T

Toxina botulínica: efectos adversos por diseminación, *31 (2): 68-69.*

Tromboembolismo pulmonar: prevención, *31 (4): 118-125*

TEMAS PUBLICADOS EN LAS SECCIONES DEL BOLETÍN AÑO 2007

SECCIÓN I

- **Tratamiento de las enfermedades parasitarias (I): protozoosis.** *Dres. Pérez Arellano JL, Hernández Cabrera M, Pisos Álamo E, Carranza Rodríguez C, Castillo de Vera M, Aparicio Azcárraga P.* (Nº1).
- **Enfermedades de transmisión sexual: actualización en su abordaje.** *Dr. Ballesteros Martín J.* (Nº2).
- **Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en el anciano.** *Dres. Antorrena Miranda MI, Conthe P.* (Nº3).
- **Tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple.** *Dres. García Merino JA, Blasco Quílez MR.* (Nº4).

SECCIÓN II

- **Tratamiento de las enfermedades parasitarias (II): helmintosis y ectoparasitosis.** *Dres. Pérez Arellano JL, Hernández Cabrera M, Pisos Álamo E, Carranza Rodríguez C, Castillo de Vera M, Aparicio Azcárraga P.* (Nº2).
- **Seguimiento del tratamiento antiagregante tras implantación de stent coronario.** *Dr. Moreno R.* (Nº3).
- **Prevención del tromboembolismo pulmonar y síndrome de la clase turista.** *Dras. Ruiz-Giménez Arrieta N, Suárez Fernández C.* (Nº4).

SECCIÓN III

NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS

- **Clofarabina.** *Evoltra®.* (Nº4).
- **Darunavir.** *Prezista®.* (Nº3).
- **Dasatinib.** *Sprycel®.* (Nº3).
- **Deferasirox.** *Exjade®.* (Nº4).
- **Entecavir.** *Baraclude®.* (Nº2).
- **Idursulfasa.** *Elaprase®.* (Nº3).
- **Insulina inhalada.** *Exubera®.* (Nº2).
- **Natalizumab.** *Tysabri®.* (Nº2).
- **Revisión 2006.** (Nº1).

SECCIÓN IV

INFORMACIONES SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

- NOTAS INFORMATIVAS SOBRE FARMACOVIGILANCIA

- **Bloqueantes alfa-1 adrenérgicos:** síndrome iris flácido. (Nº1).
- **Ketorolaco:** cambio a medicamento de uso hospitalario. (Nº2).
- **Toxina botulínica:** riesgo efectos adversos por diseminación. (Nº2).
- **Piroxicam:** restricciones de uso, paso a medicamento de diagnóstico hospitalario y actualización de su información. (Nº3).
- **Rosiglitazona:** riesgo cardiaco. (Nº3).
- **Telitromicina:** restricciones de uso y advertencias. (Nº4).
- **Cabergolina:** riesgo de valvulopatía cardiaca. (Nº4).
- **Linezolid:** restricción de indicaciones en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. (Nº4).

- OTROS

- **Nelfinavir:** situación de registro y seguimiento de pacientes después de su retirada. (Nº2)
- **Dentríficos con dietilenglicol.** (Nº2)

SECCIÓN V

NOTICIAS Y TEMAS DE INTERÉS

- **La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): novedades.** (Nº1).
- **Programas de ayuda para el fomento de la investigación científica.** (Nº1).
- **Estadísticas del CC-CEIC's: revisión 2006.** (Nº1).
- **Mejoras en la gestión de autorización de medicamentos.** (Nº2).
- **Programa de formación continuada para médicos.** (Nº2).
- **Investigación clínica independiente.** (Nº2).
- **Principios activos de mayor consumo en el SNS durante 2006.** (Nº3).
- **Indicadores de la prestación farmacéutica del SNS a través de receta. Año 2006.** (Nº3).
- **Subgrupos ATC de mayor consumo en el SNS durante 2006.** (Nº4).
- **Real decreto 1344/2007 sobre Farmacovigilancia de los Medicamentos de Uso Humano.** (Nº4).

bólica como antecedentes personales de ETEV, presencia de neoplasia, bajo tratamiento hormonal, o con una cirugía o traumatismo reciente), reduce el riesgo de TVP en los 2 estudios controlados randomizados con un total de 184 sujetos de 4.2% a 0 ($p < 0.002$)^{17,31} tabla II. Dichos estudios concluyen que la administración de una dosis única de HBPM es una opción importante a considerar en pasajeros de alto riesgo para desarrollar ETEV durante vuelos de larga distancia.

• Ácido acetil salicílico (AAS)

El estudio LONFLIT 3 evaluó la utilidad del AAS y la HBPM para reducir la TVP en los sujetos de alto riesgo¹⁷. En este estudio se objetivó que, mientras el grupo con HBPM existía una reducción de la incidencia de TVP (0.6% de eventos trombóticos), la terapia con ácido acetil salicílico (400 mg administrada 12 horas antes del vuelo y continuándola durante 3 días) no protege respecto a la TVP. La incidencia de TVP en pasajeros que tomaron AAS en este estudio fue de 3.6% (NS respecto a grupo control: 4.8%). La dosis de AAS fue bastante elevada y un 13% del grupo de intervención sufrió alteraciones gastrointestinales. Por tanto las guías actuales desaconsejan el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención de ETEV con un nivel de evidencia 1B (tabla III).

• Agentes profibrinolíticos

Un estudio reciente, el estudio LONFLIT-FLITE³² evalúa el efecto de la pinokinasa, un nuevo compuesto farmacológico oral que mejora la fibrinólisis y controla el edema (Flite Tabs, 150 mg pinokinase, Aidan, Tempe, AZ, USA) vs placebo en la prevención de edema y TV profunda y superficial en sujetos de alto riesgo que realizan vuelos de larga duración (7-8 horas). Las cápsulas "Flite tabs" contienen 150 mg de pinokinasa (contiene pycnogerol que ha demostrado reducir síntomas de insuficiencia venosa) y nattokinasa con actividad fibrinolítica. Los sujetos tomaron 2 cápsulas 2 horas antes del vuelo con 250ml de agua y 2 cápsulas 6 horas más tarde. Se realizó ecodoppler antes y después del vuelo. En el grupo del tratamiento no se objetivó TVP (0%) mientras que en el grupo control 5 pasajeros tuvieron TVP y 2 TV superficial (7.6%) ($p < 0.05$). Todos los casos fueron asintomáticos. Concluyen que las Flite Tabs fueron efectivas en reducir eventos trombóticos además de reducir el edema de las piernas en sujetos de alto riesgo que realizan vuelos de larga duración. Se necesitan igualmente más estudios que corroboren tales hallazgos.

Finalmente la Organización Mundial de la Salud ha puesto en marcha el proyecto denominado WRIGHT que, iniciado en el 2001, consiste en una serie de estudios de investigación (epidemiológicos, clínicos y fisiopatológicos) que pretenden llenar las lagunas del conocimiento disponible sobre la asociación de la TVP y el viaje aéreo. Los resultados definitivos se darán a conocer en un futuro próximo³³.

Bibliografía

- Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 1954; 250: 148-149.
- Simpson K. Shelter deaths from pulmonary embolism. *Lancet* 1940; 2:744.
- Symington IS, Stack BHR. Pulmonary thromboembolism after travel. *Br J Chest* 1977; 17: 138-140.
- Geroulakos G. The risk of venous thromboembolism from air travel (editorial). *BMJ* 2001; 322:188.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit, J A, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
- Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, et al. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest* 1999; 115:440-444.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2005:1-12.
- Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-3420.
- Trujillo-Santos J, Tejedor-Gutiérrez A, Guil M, et al. Venous Thromboembolism in Patients with Recent Travel. Findings from the RIETE Registry. In press.
- Aryal KR, Al-Khaffaf H. Venous thromboembolic complications following air travel: what's the quantitative risk? A literature review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31:187-199.
- Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779-783.
- Pérez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, Pérez-Walton I, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch Intern Med* 2003; 163:2766-2770.
- Hertzberg SR, Roy S, Hollis G, Brieger D, et al. Acute symptomatic pulmonary embolism associated with long haul air travel. *Vasc Med* 2003; 8: 21-23.
- Adi Y, Bayliss S, Rouse A, Taylor RS. The association between air travel and deep vein thrombosis: Systematic review & meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2004; 4:7 [<http://www.biomedcentral.com/1471-2261/4/7/prepub>].
- Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie JJ, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485-1489.
- Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaidis AN, et al. Venous thromboembolism from air travel the LONFLIT study (editorial). *Angiology* 2001;52:369-374.
- Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, 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; 53:1-6.
- Schwarz T, Siegert G, Oettler W, Halbritter K, et al., Venous thrombosis after long haul flights. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2759-2764.
- Hughes RJ, Hopkins RJ, Hill S, Weatherall M, et al. Frequency of venous thromboembolism in low to moderate risk long distance air travellers: the New Zealand Air Traveller's Thrombosis (NZATT) study. *Lancet* 2003; 362: 2039-2044.
- Kelman CW, Kortt MA, Becker NG, et al. Deep vein thrombosis and air travel: record linkage study. *BMJ* 2003; 8:327(7423):1072. [<http://bmj.com/cgi/content/full/327/7423/1072>].
- Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MMW, Prandoni P, et al. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 2000; 356: 1492-1493.
- Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, Podda G.M, et al.. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2771-2774.
- Hughes R, Heuser T, Hill S, Ryder-Lewis S, et al. Recent air travel and venous thromboembolism resulting in hospital admission. *Respirology* 2006; 11: 75-79.
- Kesteven P, Robinson B. Incidence of symptomatic thrombosis in a stable population of 650,000: travel and other risk factors. *Aviat Space Environ Med* 2002 ;73:593-596.
- Ansell JE. Air travel and venous thromboembolism. Is the evidence in? (editorial). *N Engl J Med* 2001; 345: 828-829.
- Bendz B, Rostrop M, Sevre K, et al. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings (letter). *Lancet* 2000; 356:1657-1658.
- Clarke M, Hopewell S, Juszcak E, et al. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004002. DOI:10.1002/14651858.CD004002.
- Belcaro G, Cesarone MR, Shah SS, et al. Prevention of edema, flight microangiopathy and venous thrombosis in long flights with elastic stockings. A randomized trial: The LONFLIT 4 Concorde Edema-SSL Study. *Angiology* 2002; 53:635-645.
- Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, et al. The LONFLIT4-Concorde-Sigvaris Trveno stockings in long flights (EcoTraS) study: a randomised trial. *Angiology* 2003; 54: 1-9.
- Cesarone MR, Belcaro G, Errichi BM, Nicolaidis AN, et al. The LONFLIT4-Concorde deep venous thrombosis and oedema study: prevention with travel stockings. *Angiology* 2003; 54: 143-154.
- Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaidis AN, et al. Prevention of venous thrombosis with elastic stockings during long-haul flights: the LONFLIT 5 JAP study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 197-201.
- Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Ricci A, et al. Prevention of venous thrombosis in long-haul flights with Flite Tabs: the LONFLIT-FLITE randomized, controlled trial. *Angiology* 2003; 54: 531-539.
- World Health Organization study of venous thrombosis and air travel. *Can Commun Dis Rep* 2002 15;28(14):118-20. [http://www.who.int/cardiovascular_diseases/wright_project/en/].