



## REVISIÓN

### Recomendaciones sobre profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con enfermedades psiquiátricas

### Recommendations on venous thromboembolism prophylaxis in patients with psychiatric disorders

*Autores:* Alcaraz M, López P

*Servicio de Neumología. Unidad de pruebas funcionales. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.*

#### Resumen:

Se han realizado unas recomendaciones para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con enfermedad psiquiátrica. El riesgo está aumentado en este tipo de pacientes y son necesarias unas recomendaciones que nos guíen en estos pacientes

**Palabras clave:** enfermedad psiquiátrica; enfermedad tromboembólica venosa; trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar, profilaxis.

#### Summary:

Recommendations have been developed for venous thromboembolic disease prophylaxis in patients with psychiatric illness. The risk is elevated in these patients, and guidelines are necessary to guide us in managing these patients.

**Keywords:** psychiatric illness; venous thromboembolic disease; venous thrombosis, pulmonary embolism, prophylaxis.

## INTRODUCCIÓN:

La **enfermedad tromboembólica venosa (ETV)** comprende varios procesos patológicos que implican la formación, depósito y eventual desprendimiento de trombos venosos compuestos predominantemente de fibrina y de hemáties, con un contenido variable de plaquetas y leucocitos. Incluye la trombosis venosa (TV) y la embolia de pulmón (EP), siendo esta última la forma más grave de la ETV y primera causa prevenible de muerte en pacientes hospitalizados.<sup>1,2</sup>

La incidencia anual de ETV promedio en Europa oscila entre 104 y 183 por 100.000 personas-año. A nivel mundial la ETV supone una importante carga de morbimortalidad y constituye la tercera causa de mortalidad cardiovascular después del infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular.<sup>3,4</sup>

Se han identificado numerosos factores de riesgo asociados con la ETV, como la inmovilización, la cirugía o el cáncer, entre otros. Varios estudios han informado una alta prevalencia de ETV en pacientes hospitalizados con enfermedades mentales (2.5-25%).<sup>5,6,7</sup> Entre los factores de riesgo específicos identificados en este grupo de pacientes se encuentran los atribuibles al tratamiento farmacológico, la movilidad limitada y el empleo de restricciones físicas, la catatonía y otros secundarios a la enfermedad mental misma. Además, el diagnóstico de la ETV en pacientes con enfermedades mentales puede retrasarse

debido a dificultades en la comunicación o a la atribución de síntomas a causas no somáticas.

El estrés mental agudo es un elemento característico de todas las enfermedades psiquiátricas. En este contexto, se ha descrito la relación entre el estrés agudo y un estado de hipercoagulabilidad, hiperactivación plaquetaria y defectos en los sistemas de fibrinólisis endógenos. El mecanismo fisiopatológico fundamental es la descarga catecolaminérgica asociada al estrés. La activación simpática favorece la liberación de factores de coagulación preformados a nivel del endotelio, así como su síntesis a nivel hepático y provoca, así mismo, un aumento de la activación plaquetaria y producción de trombina.<sup>8</sup>

A pesar de la evidencia creciente en cuanto al riesgo protrombótico que presentan los pacientes con enfermedades psiquiátricas, no existen guías específicas y la evaluación y utilización de tromboprofilaxis en las Áreas de Hospitalización de Psiquiatría continúa siendo, en muchos casos, inadecuada. En una de las auditorías del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) realizada en una sala de hospitalización de pacientes psiquiátricos adultos en Inglaterra, se demostró que el riesgo de ETV no fue evaluado entre el 63% y el 83% de los pacientes y, en el periodo de seis meses de seguimiento, se diagnosticaron dos eventos trombóticos.<sup>9</sup>

Todo lo expuesto anteriormente pone en evidencia la necesidad de elaborar protocolos de profilaxis de ETV en pacientes psiquiátricos, basado en las guías existentes para la evaluación del riesgo en pacientes médicos y

quirúrgicos, y que tengan en cuenta los factores de riesgo adicionales en este grupo específico de pacientes.

## METODOLOGÍA:

Estas recomendaciones están basadas en las la guías de práctica clínica del American College of Chest Physicians (ACCP) y de la American Society of Hematology (ASH) sobre tromboprolifaxis en pacientes médicos.<sup>10,11</sup>

Además, se ha incluido la evidencia disponible en lo referente al riesgo trombótico y tromboprolifaxis en el paciente psiquiátrico. Para ello se ha llevado a cabo una revisión de la literatura mediante búsquedas en las bases de datos electrónicas *PubMed* y *Medline*, utilizando el motor de búsqueda *Web of Science*, con el acceso proporcionado la red VPN de la Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM) y la Biblioteca Virtual de Ciencias de la salud de Castilla-La Mancha.

Para la elaboración de la Introducción y contextualización epidemiológica de la ETV se consultaron los datos de estudios poblacionales disponibles, referenciados en el apartado “Bibliografía”.

Los términos MeSH utilizados para la búsqueda estructurada en las bases de datos citadas fueron los siguientes: *Psychiatry; Mental Disorders; Embolism and Thrombosis; Risk Factors; Catatonia; Antipsychotic Agents; Schizophrenia; Prophylaxis; Anticoagulants; Electroconvulsive Therapy*.

Solo se seleccionaron aquellos artículos publicados en inglés o castellano y cuyo texto completo estuviese disponible de forma gratuita utilizando los recursos descritos previamente. Se llevó a cabo una lectura activa del *Abstract* de los resultados obtenidos y se seleccionaron finalmente los artículos referenciados en el apartado “Bibliografía”.

## RECOMENDACIONES GENERALES DE TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES EN PACIENTES MÉDICOS:

La hospitalización constituye un factor de riesgo para el desarrollo de ETV. Se estima que hasta el 50% de los episodios de ETV se relacionan con un episodio de hospitalización actual o reciente por cirugía o enfermedad médica aguda. En más de la mitad de los casos los eventos trombóticos se producen en pacientes con condiciones médicas no quirúrgicas.<sup>4</sup> La ETV adquirida en el hospital se puede prevenir mediante intervenciones que incluyen anticoagulantes y medidas mecánicas, incluidas medias de compresión y compresión neumática intermitente.

Los factores de riesgo de ETV adquirida en el hospital incluyen enfermedades médicas agudas, cirugía, cáncer y tratamientos oncológicos, inmovilización, traumatismos, edad avanzada, obesidad y la presencia de catéteres venosos centrales. La mayor parte de los pacientes que ingresan en las plantas de hospitalización presentan, al menos, un factor de riesgo, siendo la inmovilización el más frecuente y prevenible.<sup>12</sup>

Se han elaborado diferentes escalas que permiten estimar el riesgo trombótico de pacientes con condiciones médicas. Las más utilizadas son la Escala de Padua (Tabla 1), recomendada por el ACCP, y la de IMPROVE para ETV (Tabla 2). También se ha propuesto la Escala IMPROVE-Bleeding (Tabla 3) para la estimación del riesgo hemorrágico que debe plantearse siempre que se evalúe el riesgo trombótico. La hospitalización constituye un factor de riesgo para el desarrollo de ETV. Se estima que hasta el 50% de los episodios de ETV se relacionan con un episodio de hospitalización actual o reciente por cirugía o enfermedad médica aguda. En más de la mitad de los casos los eventos trombóticos se producen en pacientes con condiciones médicas no quirúrgicas.<sup>4</sup> La ETV adquirida en el hospital se puede prevenir mediante intervenciones que incluyen anticoagulantes y medidas mecánicas, incluidas medias de compresión y compresión neumática intermitente.

Los factores de riesgo de ETV adquirida en el hospital incluyen enfermedades médicas agudas, cirugía, cáncer y tratamientos oncológicos, inmovilización, traumatismos, edad avanzada, obesidad y la presencia de catéteres venosos centrales. La mayor parte de los pacientes que ingresan en las plantas de hospitalización presentan, al menos, un factor de riesgo, siendo la inmovilización el más frecuente y prevenible.<sup>12</sup>

Se han elaborado diferentes escalas que permiten estimar el riesgo trombótico de pacientes con condiciones médicas. Las más utilizadas son la Escala de Padua (Tabla 1), recomendada por el ACCP, y la de IMPROVE para ETV (Tabla 2). También se ha propuesto la Escala IMPROVE-Bleeding (Tabla 3) para la estimación del riesgo hemorrágico que debe plantearse siempre que se evalúe el riesgo trombótico.

Factor de riesgo	Puntuación
Cáncer activo	3
ETV previo (excepto TV superficial)	3
Movilidad reducida $\geq 3$ días	3
Trombofilia conocida	3
Cirugía o traumatismo hace $< 1$ mes	2
Edad $\geq 70$ años	1
Insuficiencia cardíaca y/o respiratoria	1
Infarto de miocardio o ictus isquémico	1
Infección aguda y/o enfermedad reumatológica	1
Obesidad (IMC: 30)	1
Tratamiento hormonal	1

Se considera alto riesgo tromboembólico si la puntuación es  $\geq 4$

Tabla 1. Escala de Padua. Riesgo trombótico de pacientes médicos hospitalizados

Factor de riesgo	Puntuación
ETV previa	3
Trombofilia conocida	2
Parálisis de miembros inferiores	2
Cáncer activo inmovilizado $\geq 7$ días	2
Inmediatamente antes y durante el ingreso hospitalario	1
Estancia en UCI/unidad coronaria	1
Edad $> 60$ años	1

### Puntuación

0-1: riesgo bajo (ETV sintomática  $< 1\%$ )

2-3: riesgo moderado (ETV sintomática 1-1,5%)

$\geq 4$ : riesgo alto (ETV sintomática  $> 4\%$ )

Tabla 2. Escala IMPROVE. Riesgo trombótico de pacientes hospitalizados

Factor de riesgo	Puntuación
Úlcera gastroduodenal activa	4,5
Hemorragia en los tres meses previos	4
Recuento plaquetario $\leq 50000$ plaquetas $\text{mm}^3$	4
Edad $\geq 85$ años	3,5
Fallo hepático (INR $> 1,5$ )	2,5
Fallo renal severo (ClCr $< 30$ ml/min)	2,5
Ingreso en UCI	2,5
Catéter venoso central	2
Enfermedad reumática	2
Cáncer activo	2
Edad 40-84 años	1,5
Varón	1
Fallo renal moderado (ClCr 30-50 ml/min)	1

Se considera alto riesgo si la puntuación es  $\geq 7$

Tabla 3. Escala IMPROVE-Bleeding. Riesgo hemorrágico en pacientes médicos hospitalizados

Se debe plantear el inicio de trombotoprofilaxis en todos los pacientes en el momento del ingreso y reevaluar su indicación periódicamente mientras este se prolongue. Es necesario investigar la presencia de contraindicaciones para trombotoprofilaxis farmacológica (Tabla 4) y elegir según las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica (GPC).

Contraindicaciones para el uso de profilaxis farmacológica
Alto riesgo de sangrado o hemorragia activa
Úlcera péptica activa
Plaquetas $< 50000/\text{mm}^3$
Sangrado en órgano crítico en los tres meses previos
Tensión arterial $>230/120\text{mmHg}$
Procedimiento con alto riesgo de sangrado programado en el día
Punción lumbar, anestesia epidural o espinal en las 5h previas o 12h siguientes
Alergia a fármacos anticoagulantes

Tabla 4. Contraindicaciones para la trombotoprofilaxis farmacológica

Las recomendaciones generales en pacientes médicos hospitalizados son las siguientes:

Si el riesgo de evento trombotico es alto y el de hemorragia bajo, se iniciará trombotoprofilaxis farmacológica.

Si el riesgo de evento trombotico es alto y el de hemorragia también, se iniciarán medidas de profilaxis mecánicas y se reevaluará periódicamente el riesgo de hemorragia, iniciando profilaxis farmacológica en caso de que dicho riesgo hasta que el desaparezca.

La GPC del ACCP10 propone las siguientes recomendaciones de profilaxis de ETV en pacientes con condiciones médicas hospitalizados:

Se recomienda la trombotoprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux en pacientes con condiciones médicas agudas hospitalizados (grado 1A).

La trombotoprofilaxis mecánica se recomienda en pacientes con alto riesgo hemorrágico (grado 1A) o como complemento a los tratamientos farmacológicos (grado 2A).

En ningún caso se considera el empleo de ácido acetilsalicílico como profilaxis farmacológica en monoterapia (grado 1A).

En cuanto a las GPC de la ASH11 hacen hincapié en algunos matices en relación con el tipo de fármaco y la duración de la trombotoprofilaxis:

En pacientes médicos agudos se recomienda la profilaxis farmacológica con HBPM o fondaparinux frente a HNF por el mayor riesgo de sangrado de esta última.

Se recomienda el empleo de HBPM frente a anticoagulantes de acción directa (ACOD) durante el ingreso salvo que el paciente reciba ACOD por otro motivo, en cuyo caso se debería mantener.

En pacientes médicos agudos recomienda mantener la trombotoprofilaxis farmacológica solo durante el periodo de hospitalización y no en terapia extendida al alta.

Las dosis recomendadas en la profilaxis de ETV de las distintas heparinas comercializadas se presentan en la Tabla 5.

RIESGO TROMBÓTICO	Enoxaparina	Fondaparinux	Bemiparina	Tinzaparina
Riesgo moderado	2000 UI/24h (20 mg)	2,5 mg/24h	2500 UI/24h	3500 UI/24h
Riesgo alto	4000 UI/24h (40 mg)	2,5 mg/24h	3500 UI/24h	4500 UI/24h <60 y >90 kg: 50 UI/kg
Insuficiencia renal (ClCr)	$\leq 30\text{ml/min}$ : 2000 UI/24h (20 mg)	< 50 ml/min: 1,5 mg/24h  < 20 ml/min: Contraindicado	$\leq 30\text{ml/min}$ : 2500 UI/24h	$\leq 30\text{ml/min}$ : No recomendado

Tabla 5. Dosis de heparinas profilácticas para la ETV

En el caso de los pacientes con patología psiquiátrica hospitalizados, las recomendaciones que deben seguirse son similares al resto de patologías médicas agudas. No obstante, y como se comentaba en apartados anteriores, presentan una serie de factores de riesgo adicionales de ETV propios de la enfermedad y de los tratamientos empleados que deben investigarse y permiten individualizar las medidas profilácticas llevadas a cabo en este grupo.

A continuación se presentan situaciones específicas y que requieren especial atención en cuanto a las indicaciones de profilaxis tromboembólica en pacientes con enfermedades psiquiátricas.

### RESTRICCIONES FÍSICAS:

La contención o restricción física es un proceso terapéutico que consiste en la limitación de la movilidad mediante el uso físico o de dispositivos mecánicos que impiden o restringen los movimientos.

En la actualidad, la utilización de restricciones físicas queda limitada a aquellos pacientes con un alto nivel de agresividad o cuando existe riesgo de lesión, ya sea a sí mismo u a otros.

La práctica de la contención física cada vez se encuentra más limitada por el riesgo potencial que supone sobre el paciente, ya que se ha asociado tanto con secuelas traumáticas como con lesiones físicas, incluyendo

deshidratación, asfixia, lesiones cutáneas, pérdida de fuerza y movilidad e incontinencia. Las restricciones también han demostrado ser un factor de riesgo de trombosis venosa profunda.

Los resultados de los estudios publicados hasta la fecha muestran que el tratamiento con HBPM es eficaz y seguro en la prevención de eventos tromboembólicos durante el periodo de contención. Otras medidas preventivas con eficacia demostrada son la hidratación, el ejercicio físico regular de las extremidades inferiores y las medias de compresión.<sup>12,13</sup>

A pesar de la limitada evidencia y el diseño retrospectivo de todos los estudios, las recomendaciones sugieren el empleo de heparina profiláctica en pacientes de alto riesgo de ETV y cuando se prevea una duración de las contenciones físicas superior a 5 días. Tras su retirada, deberá evaluarse la presencia de otros factores de riesgo de ETV y la indicación de profilaxis se regirá por las recomendaciones generales en el paciente médico agudo.<sup>12,13,14</sup>

Son necesarios más estudios que avalen la eficacia de las medidas no farmacológicas en este grupo de pacientes.

## CATATONIA:

La catatonía es un síndrome psicomotor complejo caracterizado por alteraciones motoras acompañadas de variaciones en el nivel de consciencia y cognitivas. La forma retardada se caracteriza por ausencia de actividad, rigidez, mutismo y estupor. En el caso de la catatonía excitada, a los síntomas clásicos se suma la agitación, oposición y agresividad. La catatonía es común entre los pacientes hospitalizados con enfermedades psiquiátricas o neurológicas, con tasas de prevalencia de en torno al 9% en nuestro medio.<sup>15</sup>

Los pacientes catatónicos suelen experimentar periodos prolongados de inmovilización, lo que aumenta el riesgo de estasis sanguínea y, como consecuencia, de TVP y EP. Otras complicaciones frecuentes en estos pacientes son la aparición de úlceras de decúbito, rabdomiólisis, infecciones, retención urinaria y contracturas en flexión.

La catatonía retardada es la que se asocia principalmente con la presencia de fenómenos trombóticos, con tasas de incidencia de ETV en este grupo que ascienden hasta el 25% en aquellos casos en los que se realiza una búsqueda activa de TVP y EP.<sup>16</sup>

A pesar de la falta de estudios controlados, se sugiere el empleo de heparina a dosis profilácticas en pacientes con formas retardadas de catatonía. Las profilaxis mecánica podría emplearse en catatonía retardada cuando exista una hemorragia activa o el riesgo de esta sea alto. En las formas excitadas, la movilización continua de los miembros, incluso en pacientes con restricciones físicas, podría tener un efecto protector frente al desarrollo de TVP y la indicación de profilaxis en este grupo no es tan clara.<sup>15,16</sup>

## FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS:

La asociación entre la exposición a fármacos antipsicóticos y los eventos trombóticos está bien documentada. El riesgo es mayor tanto para el desarrollo de TVP como de EP. Además, esta relación se ha demostrado para los antipsicóticos de primera y de segunda generación, si bien los agentes de primera generación de baja potencia parecen aumentar el riesgo de TVE más que los de antipsicóticos alta potencia.<sup>17,18,19</sup>

La principal limitación de los metaanálisis que evalúan la asociación entre fármacos antipsicóticos y ETV es que no ajustan los resultados por variables confusoras, como son la enfermedad psiquiátrica per se o determinados estilos de vida que también pueden contribuir aumentando el riesgo.

Se desconocen los mecanismos biológicos responsables del aumento de riesgo de ETV observado en pacientes en tratamiento con fármacos antipsicóticos. Probablemente ningún mecanismo por sí solo explique esta asociación y sea una combinación de factores del huésped y relacionados con el tratamiento los que condicionen el aumento del riesgo.

Los factores relacionados con los antipsicóticos incluyen efectos secundarios comunes del tratamiento como son la sedación y la hiperprolactinemia. En el caso de la sedación, favorece la inmovilización prolongada y con ello el estasis venosa en las extremidades inferiores y riesgo de TVP. La prolactina, por su parte, es un potente activador de la agregación plaquetaria y su liberación se inhibe mediante la secreción continua de dopamina, mediada por los receptores D2, desde la hipófisis. Los antipsicóticos son antagonistas del receptor D2, siendo la hiperprolactinemia un efecto adverso frecuente. Los antipsicóticos de alta potencia y la risperidona son los fármacos que más se han relacionado mientras que el aripiprazol y la clozapina, que tienen actividad agonista parcial y baja afinidad por los receptores D2 de dopamina, respectivamente, presentan menos aumento de prolactina.<sup>20</sup> Sin embargo, la clozapina es uno de los antipsicóticos que más se ha relacionado con riesgo de ETV. En este contexto, se ha evidenciado un aumento de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes en tratamiento con clozapina y otros antipsicóticos. No obstante, la repercusión clínica es incierta y no existen indicaciones específicas en cuanto al cribado o el empleo de medidas profilácticas en estos pacientes.<sup>21,22</sup> La proteína C reactiva y otros parámetros de inflamación aguda aumentan inicialmente al comenzar el tratamiento con clozapina y haloperidol. No obstante, la respuesta inflamatoria se ha relacionado con más fuerza con eventos tromboembólicos arteriales que venosos, lo que hace incierta su implicación clínica.<sup>23</sup>

En cuanto a las implicaciones terapéuticas en los usuarios de fármacos antipsicóticos, se deben evaluar los factores de riesgo individuales de ETV e identificar las situaciones de alto riesgo. Como el riesgo es dinámico, debe reevaluarse cuando cambien las circunstancias clínicas, como por ejemplo durante periodos de hospitalización o cirugías. En situaciones de alto riesgo, deben considerarse medidas de prevención adecuadas, tanto reducir los

factores de riesgo modificables como plantear el inicio de tratamiento con heparina profiláctica de acuerdo con las directrices generales expuestas en el apartado de “Tromboprofilaxis en pacientes médicos”. Además, en pacientes de alto riesgo debe reevaluarse la indicación del tratamiento antipsicótico y suspender el tratamiento si es posible. Si existe una fuerte indicación de tratamiento, debe considerarse el cambio a un antipsicótico con una posible menor asociación con TEV. Sin embargo, ningún estudio específica qué antipsicóticos deben evitarse en pacientes con alto riesgo de ETV.<sup>24,25</sup>

### TERAPIA ELECTROCONVULSIVA:

La terapia electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento que se basa en la estimulación cerebral mediante la generación y propagación de un estímulo eléctrico que es capaz de producir una crisis convulsiva encefálica controlada, que se traduce en una respuesta neuroquímica. Es una intervención muy útil en pacientes con depresión mayor, catatonía y otros trastornos y afecciones psiquiátricas, en especial cuando son refractarios al tratamiento farmacológico o psicoterápico.<sup>26</sup>

La mortalidad estimada de la TEC es de 2,1 muertes por cada 100.000 terapias. Las complicaciones más frecuentes son las cardiovasculares, si bien se estima que ocurren en menos de un 1% de los pacientes que se someten al tratamiento. Los efectos adversos graves que se asocian a la TEC incluyen arritmias cardíacas, apnea prolongada, broncoaspiraciones, dificultad respiratoria, parálisis prolongada y convulsiones mantenidas. Si bien todos ellos son poco frecuentes, la existencia de factores de riesgo cardiovasculares o el antecedente de historia cardiológica, justifica la necesidad de valoración por parte de Cardiología previo al procedimiento.<sup>27</sup>

Una de las complicaciones teóricas más temidas de la TEC es el desarrollo de hemorragia intracraneal, en especial en aquellos pacientes en tratamiento con fármacos anticoagulantes. El mecanismo fisiopatológico que explicaría su producción es el aumento brusco de la tensión arterial que experimentan estos pacientes en el periodo postictal. No obstante, las revisiones llevadas a cabo hasta la fecha avalan la seguridad de la TEC en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales antivitaminas K, siempre y cuando estén dentro del intervalo deseado del cociente internacional normalizado (INR). Si el INR está fuera de rango antes de la TEC, las recomendaciones sugieren retrasar la terapia hasta que el INR sea terapéutico, si bien ello puede conducir a resultados psiquiátricos adversos.<sup>28,29</sup>

Otro de los riesgos potenciales de la TEC es el desarrollo de una EP durante el procedimiento. El mecanismo propuesto es la movilización de una TVP previa debido a las contracciones musculares que se producen durante la convulsión provocada. Este riesgo es aun mayor en pacientes con catatonía, los cuales presentan un riesgo aumentado de ETV por la inmovilización prolongada y que, en muchos casos y ante ausencia de sospecha clínica, no llega a ser diagnosticada. Se sugiere el cribado de TVP con dímero D y Ecografía Doppler de miembros inferiores

en pacientes con catatonía que vayan a someterse a TEC.<sup>30</sup>

En los pacientes con TVP diagnosticada, conocer la distribución y localización anatómica del trombo es fundamental a la hora de plantear la realización de procedimiento. En los pacientes con TVP distal, las sesiones de TEC pueden realizarse con seguridad manteniendo la anticoagulación. Sin embargo, en los casos de TVP proximal, la TEC debe interrumpirse y el tratamiento anticoagulante debe mantenerse hasta que se demuestre la resolución ecográfica del trombo. Como se ha comentado previamente, el tratamiento anticoagulante puede administrarse con seguridad a los pacientes con TVP sometidos a TEC si el INR se encuentra en rango terapéutico.<sup>28,29</sup>

Cada vez es más frecuente el empleo de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en la práctica asistencial, principalmente en pacientes con fibrilación auricular. Estos fármacos han demostrado un riesgo inferior de hemorragia intracraneal que la warfarina cuando se dosifica para alcanzar un INR terapéutico. Las publicaciones más recientes, principalmente series de casos, demuestran la seguridad de los ACOD en pacientes que los reciben de forma crónica y se someten a sesiones de TEC, sin haberse documentado un riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas.<sup>31-34</sup>

### DEPRESIÓN Y FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

La depresión puede aumentar el riesgo de ETV mediante mecanismos genéticos y conductuales, como el tabaquismo y el sedentarismo, así como a través de mecanismos biológicos. Dentro de estos factores biológicos, se ha demostrado la presencia de niveles elevados de marcadores inflamatorios y disfunción autonómica, así como disfunción endotelial y alteraciones en la activación plaquetaria y la coagulación.<sup>35</sup>

La gravedad de los síntomas depresivos, aunque no la duración del episodio se ha asociado en varios estudios con la aparición de eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados con un episodio depresivo mayor.<sup>36,37</sup>

De forma contraria a lo expuesto en el tratamiento con fármacos antipsicóticos, los estudios que examinan la asociación entre los antidepresivos y el ETV son limitados y la evidencia es escasa e inconsistente. El aumento del riesgo informado en algunos estudios es modesto y más pronunciado para los antidepresivos tricíclicos.<sup>38,39</sup> En pacientes con antecedentes de ETV o un riesgo alto de desarrollarla, la indicación en el empleo de antidepresivos debe ser sustancial y se debe priorizar el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina frente a antidepresivos tricíclicos.

**Bibliografía:**

- Gómez A, Lozano F. Enfermedad tromboembólica venosa. EGRAF S.A.; 1991.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126(Supl 3):338-400S.
- Raskob GE, Angehaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2363-71.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
- Takehima M, Ishikawa H, Shimizu K, et al. Incidence of venous thromboembolism in psychiatric inpatients: A chart review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;23(14):1363-1370. doi:10.2147/NDT.S162760
- Ishida T, Sakurai H, Watanabe K, et al. Incidence of deep vein thrombosis in catatonic patients: A chart review. *Psychiatry Res*. 2016;241:61-65.
- Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Depression, antidepressant use, and risk of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis of published observational evidence. *Ann Med*. 2018;50(6):529-537.
- von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: when physiology becomes vascular harm. *Thromb Res*. 2015 Feb;135(Suppl 1):S52-S55. doi:10.1016/S0049-3848(15)50444-1. PMID: 25861135; PMCID: PMC4386736.
- Croxford A, Clare A, McCurdy K. Introduction of a Venous Thromboembolism Prophylaxis Protocol for Older Adult Psychiatric Patients. *BMJ Qual Improv Rep*. 2015 May 15;4(1):u205852.w3226. doi:10.1136/bmjquality.u205852.w3226. PMID: 26734379; PMCID: PMC4645951.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH. Prevention of VTE in non-surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S. doi:10.1378/chest.11-2296. PMID: 22315261; PMCID: PMC3278052.
- Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, Rezende SM, Zakai NA, Bauer KA, Dentali F, Lansing J, Balduzzi S, Darzi A, Morgano GP, Neumann I, Nieuwlaat R, Yepes-Núñez JJ, Zhang Y, Wiercioch W. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3198-3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954. Erratum in: *Blood Adv*. 2023 May 9;7(9):1671. PMID: 30482763; PMCID: PMC6258910.
- De Hert M, Einfinger G, Scherpenberg E, Wampers M, Peuskens J. The prevention of deep venous thrombosis in physically restrained patients with schizophrenia. *Int J Clin Pract*. 2010 Jul;64(8):1109-15. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02380.x. PMID: 20642709.
- Ishida T, Suzuki T, Watanabe K, Sakurai H, Uchida H, Mimura M. Prophylactic use of heparin for deep vein thrombosis in restrained psychiatric patients: a chart review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Nov-Dec;36(6):690-3. doi:10.1016/j.genhosppsych.2014.06.007. Epub 2014 Jun 29. PMID: 25070076.
- Hilger H, von Beckerath O, Kröger K. Prophylaxis of venous thromboembolism in physically restrained psychiatric patients. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016 Sep;20(3):187-90. doi:10.3109/13651501.2016.1174274. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27111058.
- Cuevas-Esteban J, Sanagustin D, Iglesias-González M. Catatonia: Back to the future of the neuropsychiatric syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2022 Apr 22;158(8):369-377. English, Spanish. doi:10.1016/j.medcli.2021.10.015. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34924197.
- Clinebell, K., Azzam, P.N., Gopalan, P., Haskett, R., 2014. Guidelines for preventing common medical complications of catatonia: case report and literature review. *J. Clin. Psychiatry* 75 (6), 644-651.
- Barbui C, Conti V, Cipriani A. Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf*. 2014 Feb; 37(2):79-90. Doi: 10.1007/s40264-013-0127-6
- Arasteh O, Nomani H, Baharara H, Sadjadi SA, Mohammadpour AH, Ghavami V, Sathyapalan T, Sahabkar A. Antipsychotic Drugs and Risk of Developing Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(6):632-643. doi:10.2174/1570161118666200211114656.
- Dai L, Zuo Q, Chen F, Chen L, Shen Y. The Association and Influencing Factors between Antipsychotics Exposure and the Risk of VTE and PE: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Drug Targets*. 2020;21(9):930-942. doi:10.2174/1389450121666200422084414.
- Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donne M, Hentschel B, Gertz HJ, et al. Hyperprolactinemia in patients on antipsychotic drugs causes ADP-stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism: pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:479-83.
- Shen H, Li R, Xiao H, Zhou Q, Cui Q, Chen J. Higher serum clozapine level is associated with increased antiphospholipid antibodies in schizophrenia patients. *J Psychiatr Res*. 2009;43:615-9.
- Chang S-H, Chiang S-Y, Chiu C-C, Tsai C-C, Tsai H-H, Huang C-Y, et al. Expression of anti-cardiolipin antibodies and inflammatory associated factors in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011;187:341-6.
- Diaz FJ, Peñez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O, Vañez-Barquero JL, de Leon J, et al. Possible effects of some antipsychotic

- drugs on C-reactive protein in a drug-naïve psychotic sample. *Schizophr Res*. 2010;121:207-12.
24. Jönsson AK, Schill J, Olsson H, Spigset O, Hägg S. Venous Thromboembolism During Treatment with Antipsychotics: A Review of Current Evidence. *CNS Drugs*. 2018 Jan;32(1):47-64. doi: 10.1007/s40263-018-0495-7.
  25. Adelborg K, Sundbøll J, Videbech P, Grove EL. The Risk of Thromboembolism in Users of Antidepressants and Antipsychotics. *Adv Exp Med Biol*. 2017;906:351-361. doi: 10.1007/5584\_2016\_125. PMID: 27638627.
  26. Espinoza RT, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy. *N Engl J Med*. 2022 Feb 17;386(7):667-672. doi: 10.1056/NEJMra2034954.
  27. Watts BV, Peltzman T, Shiner B. Mortality after electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry*. 2021 Nov;219(5):588-593. doi: 10.1192/bjp.2021.63.
  28. Mehta V, Mueller PS, Gonzalez-Arriaza HL, Pankratz VS, Rummans TA. Safety of electroconvulsive therapy in patients receiving long-term warfarin therapy. *Mayo Clin Proc*. 2004 Nov;79(11):1396-401. doi: 10.4065/79.11.1396.
  29. Centanni NR, Craig WY, Whitesell DL, Zemrak WR, Nichols SD. Safety of ECT in patients receiving an oral anticoagulant. *Ment Health Clin*. 2021 Jul 16;11(4):254-258. doi: 10.9740/mhc.2021.07.254. PMID: 34316422; PMCID: PMC8287866.
  30. Warriach ZI, Shamim SA, Saeed A, Kashif S, Malik BH. Association of the Thrombo-embolic Phenomenon with Electroconvulsive Therapy Treatment in Schizophrenia with Catatonia Patient. *Cureus*. 2019 Sep 14;11(9):e5656. doi: 10.7759/cureus.5656.
  31. Schmidt ST, Lapid MI, Sundsted KK, Cunningham JL, Ryan DA, Burton MC. Safety of electroconvulsive therapy in patients receiving dabigatran therapy. *Psychosomatics*. 2014 Jul-Aug;55(4):400-403. doi: 10.1016/j.psym.2013.06.010.
  32. Shuman M, Hieber R, Moss L, Patel D. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in a patient receiving electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2015;31(1):e19-20. DOI: 10.1097
  33. Shao E, Moore R, Linnane J. Rivaroxaban for treatment of pulmonary embolism while receiving electroconvulsive therapy. *J Ect* 2017;33:e25-6. 10.1097
  34. Centanni NR, Craig WY, Whitesell DL, Zemrak WR, Nichols SD. Safety of ECT in patients receiving an oral anticoagulant. *Ment Health Clin*. 2021 Jul 16;11(4):254-258. doi: 10.9740/mhc.2021.07.254.
  35. Stapelberg NJ, Neumann DL, Shum DH, McConnell H, Hamilton-Craig I. A topographical map of the causal network of mechanisms underlying the relationship between major depressive disorder and coronary heart disease. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011 May;45(5):351-69. doi: 10.3109/00048674.2011.570427.
  36. von Känel R, Margani A, Stauber S, Meyer FA, Derrmels Biasiutti F, Vökt F, Wissmann T, Lämmle B, Lukas PS. Depressive symptoms as a novel risk factor for recurrent venous thromboembolism: a longitudinal observational study in patients referred for thrombophilia investigation. *PLoS One*. 2015 May 4;10(5):e0125858. doi: 10.1371/journal.pone.0125858.
  37. Yoshizawa K, Takeshima M, Ishino S, Ogasawara M, Fujiwara D, Itoh Y, Imanishi A, Ohta H, Mishima K. Severity of Depressive Symptoms is Associated with Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with a Major Depressive Episode. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Sep 21;17:2955-2963. doi: 10.2147/NDT.S331409.
  38. Jick SS, Li L. Antidepressant drug use and risk of venous thromboembolism. *Pharmacotherapy*. 2008 Feb;28(2):144-50. doi: 10.1592/phco.28.2.144.
  39. Parkin L, Balkwill A, Sweetland S, Reeves GK, Green J, Beral V; Million Women Study Collaborators. Antidepressants, Depression, and Venous Thromboembolism Risk: Large Prospective Study of UK Women. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 17;6(5):e005316. doi: 10.1161/JAHA.116.005316.

