

(27)



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

GUÍA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

2010



INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE CIENCIAS DE LA SALUD

CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL

FUNDACIÓN IHCAI

COLABORACIÓN COCHRANE

OPS-OMS

GERENCIA

Lic. Arnoldo Adán Aval Zamora

SUBGERENCIA DE PRESTACIONES EN SALUD

Dr. Carlos Enrique Martínez Dávila

AGRADECIMIENTOS

HOSPITAL GENERAL DE ENFERMEDADES, DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

GRUPO DE DESARROLLO DE LA GUIA:

Dr. William Molina
Especialista en Cirugía
Coordinador

Dra. Ana Silvia Bonilla
Residente IV de Cirugía
Sub-Coordinadora

Dr. Fernando García
Residente IV de Cirugía

Dr. Samuel Girón
Residente III de Cirugía

Dr. Armando Sánchez
Residente de Cirugía

Dr. Alejandro Reyna
Residente II de Cirugía

Dr. Eddy Caal
Residente III de Cirugía

Dr. Jimmy Ixcayau
Residente III de Cirugía

Dr. Oscar Palma
Residente IV de Cirugía

REVISION POR EXPERTOS:

Dr. Carlos Herrera
Especialista
Cirugía Vascul y Trasplantes
Hospital General de Enfermedades

Dr. Germán Aguilar
Especialista en Cirugía
Consulta Externa "La Autonomía"

Dr. William Molina
Especialista
Cirugía Vascul y Trasplantes
Hospital General de Enfermedades

COMISION ELABORADORA DE GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA FUNDAMENTADAS EN MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA:

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dra. Tania Aracely Joaquín Castillo
Médica Supervisora Coordinadora

Dr. Edgar Campos Reyes
Medico Supervisor.

Licda. Julia Esperanza Lucero Gómez
Profesional en Educación

Licda. Mónica Selman de Zepeda
Jefa Sección de Asistencia Farmacéutica.

DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERESES:

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta Guía tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

PRÓLOGO

La Medicina Basada en Evidencia consiste en la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud, con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible -la evidencia-, para aplicarla a la práctica clínica.

El nivel de Evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación.

Tabla No. 1*
Niveles de evidencia:

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja Calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

*

Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

**All or none (Todos o ninguno): Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

No se pretende con ésta guía describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados, sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las Guías de Práctica Clínica Basada en Evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como **“los elementos esenciales de las buenas guías”**, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

El grupo de trabajo ha encontrado, a lo largo del proceso de elaboración, diversas dificultades, tanto desde el punto de vista metodológico como logístico, que no permiten todavía alcanzar todos los objetivos planteados en este instrumento AGREE. Estas dificultades parecen ser comunes a diferentes grupos de elaboración de Guías de Práctica Clínica en el mundo y afectan principalmente a los aspectos siguientes: participación activa de los pacientes, análisis de coste-efectividad, fase piloto previa a su publicación definitiva, criterios de evaluación y auditoria.

Por falta de información, no es sencillo hacer un análisis de costos.

El Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica intenta ser una herramienta de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas, pero no las reemplaza. En una Guía de Práctica Clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí, la importancia del propio juicio clínico.

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado y a los profesionales que trabajan por cuenta propia, un referente en su práctica clínica con el que poder compararse.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el nivel de evidencia; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales.

Tabla No.2

Significado de los grados de recomendación

Grado de Recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
Ö	Indica un consejo de Buena Práctica clínica sobre el cual el Grupo de Desarrollo acuerda.

Las **GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.). En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **Nivel de Evidencia** 1a (en números y letras minúsculas, sobre la base de la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **grado de recomendación** de buena **práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto A (siempre en letras mayúsculas sobre la base de la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

Las Guías, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

La **GUÍA DE BOLSILLO** es una parte de la guía, que resume lo más relevante de la entidad con relación a 4 aspectos: 1. La definición de la entidad, 2. Como se hace el diagnóstico, 3. Su terapéutica y 4. Las recomendaciones de buenas prácticas clínicas fundamentales, originadas de la mejor evidencia

INDICE DE CONTENIDOS

TEMA	Página
Guía de bolsillo	1
1- Introducción	6
2- Objetivos	7
3- Trombosis Venosa Profunda	8
• Epidemiología	8
• Factores de riesgo para enfermedad TE	8
• Profilaxis	9
Tabla I- Factores de riesgo	9
Tabla II- Patología Medica	9
Tabla III- Cirugía General	10
Tabla IV- Neurocirugía, Traumatología, Lesión espinal	10
Tabla V- Cirugía Ortopédica	11
Tabla VI- Cirugía Urológica	11
Tabla VII- Cirugía Ginecológica	12
Tabla VIII- Probabilidad clínica de TVP	12
4- Trombosis Venosa Profunda en MI	13
5- Diagnóstico diferencial de TVP en MI	13
6- Trombosis Venosa Profunda en MS	13
6.1- Embolia Pulmonar	14
7- Tratamiento	17
7.1 Tratamiento por Referencia Anatómica	18
7.2 Tratamiento en fase crónica	18
7.2.1 Duración de la anticoagulación	18

7.3	Contraindicaciones de la anticoagulación	19
8-	Trombolisis	19
9-	Filtro de vena	20
10-	Tratamiento ambulatorio	21
11-	Situaciones terapéuticas especiales	22
11.1	Trombopenia por Heparina	24
12-	TVP y Cáncer	24
13-	Síndrome post-trombótico	25
14-	Farmacos anticoagulantes útiles en ETEV	26
15-	Anticoagulantes orales	28
16-	Interacciones de los Anticoagulantes Orales y Fármacos recomendados	29
	Implementación y análisis de desempeño	34
	Uso racional de medicamentos	35
	1. Warfarina	35
	2. Heparina	36
	3. Dipiridamol	37
	4. Ticlopidina/Clopidrogel	37
	5. Triglidina	38
	Otros efectos clínicos de los anticoagulantes	39
	Algoritmo de Diagnóstico de TVP en MS y MI	40
	Algoritmo de Diagnóstico en TEP	41
	Lista de Términos	42
	Abreviaturas	46
	Referencias Bibliográficas	47

GUIA DE BOLSILLO

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

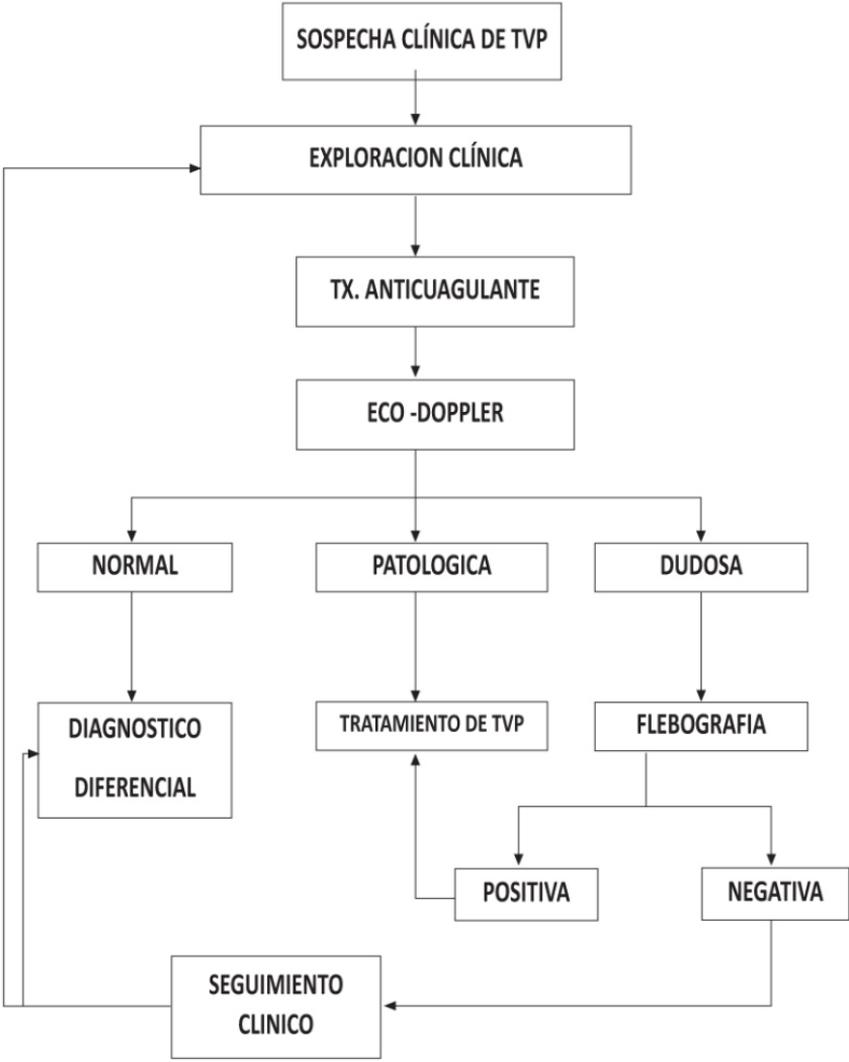
DEFINICION DE TVP:

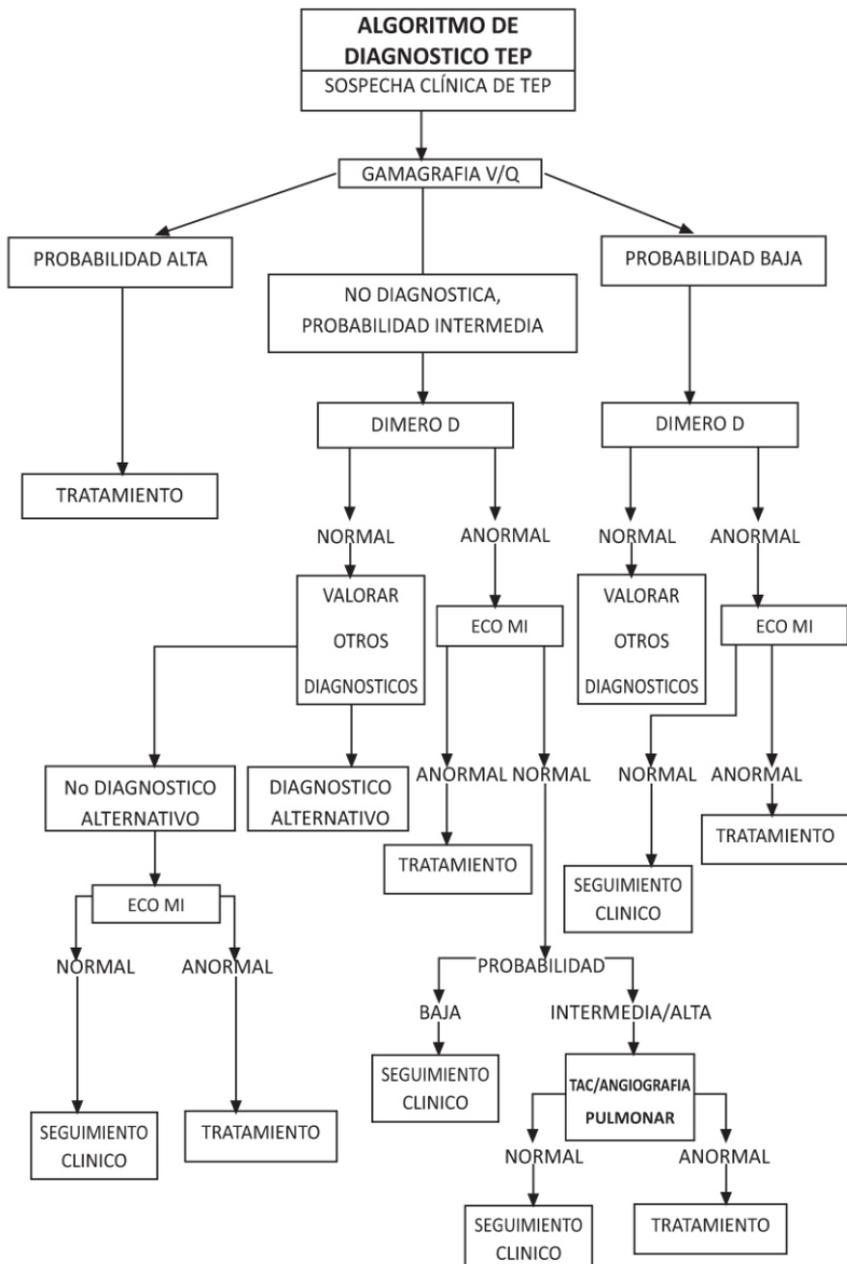
La enfermedad trombo embolica venosa (EDEV) es un proceso grave y potencialmente mortal, caracterizado por la aparición de un trombo formado, inicialmente, por plaquetas y fibrina en el interior del sistema venoso profundo, que puede crecer y fragmentarse, y este puede migrar a un órgano a distancia como los pulmones causando **embolia pulmonar**.

TABLA 1. Factores de riesgo de la enfermedad Tromboembólica venosa

A. Adquiridos Cirugía* Inmovilización (más de 4 días)* Viajes prolongados (más de 6 hrs)* Traumatismos de extremidades* Embarazo / Puerperio	Anticonceptivos y estrógenos* Várices Enfermedad tromboembolica previa Obesidad Edad Catéteres* (*) en los 2 meses previos
B. Trombofilia familiar o congénita Hiperhomocistinemia Resistencia a la proteína C activada Disprotrombinemia familiar	Déficit de proteína C Déficit de proteína S Déficit de antitrombina III Disfibrinogenemia Alteraciones del plasminógeno

ALGORITMO DE DIAGNOSTICO DE TVP EN MIEMBROS SUPERIORES E INFERIORES





CÁLCULO DE PROBABILIDADES DE ESTABLER TVP:

Probabilidad clínica TVP miembros inferiores (Wells modificado)

CONDICION	PUNTOS
Neoplasia activa (en tratamiento actual o en los últimos 6m, o paliativo)	1
Inmovilización de miembros inferiores (parálisis, paresia, yeso)	1
Encamamiento > 3 días o cirugía mayor < 4 semanas	1
Dolor localizado a lo largo del sistema venoso profundo	1
Edema en toda la pierna	1
Edema en la pantorrilla con diámetro > 3 cm. Con la contra-lateral	1
Edema con fovea	1
Circulación colateral	1
Diagnóstico alternativo	-2

TEP o TVP previos	1.5
Frecuencia cardíaca mayor de 100 l/min.	1.5
Cirugía o inmovilización recientes	1.5
Signos clínicos de TVP	3
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	3
Hemoptisis	1
Cáncer	1

PROBABILIDAD CLÍNICA:

Alta

Intermedia

Baja

PUNTUACIÓN:

6 (probabilidad de EP: 78,4%)

2-6 (probabilidad de EP: 27,8%)

<2 (probabilidad de EP: 3,4%)

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO:**INDICACIONES TERAPÉUTICAS POR REFERENCIA ANATOMICA EN MI :**

TVP LOCALIZADA POR DEBAJO DE LA ARTICULACION DE LA RODILLA:
<ul style="list-style-type: none"> • HBPM, cada 12 horas al inicio y se traslapa con:
<ul style="list-style-type: none"> • Warfarina 5 mgs PO c/24 hrs. por 3 días.
Se realiza INR, si los valores van de 1.8 a 2.2, se omite heparina y se continúa con Warfarina por 6 meses. (Este esquema es aplicable en el 1º, 2º episodios o si no se logra determinar antecedentes de TVP).

TVP LOCALIZADA POR ARRIBA DE LA ARTICULACION DE LA RODILLA:
<ul style="list-style-type: none"> • Heparina NO fraccionada a razón de 10 cc p/hora.
<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia Warfarina si hay mejoría clínica (es decir: disminución del edema, dolor, estado general del paciente, etc.).

• Al tercer día de haber iniciado Warfarina, si INR está entre 1.8 a 2.2: omitir Heparina, se debe continuar entonces con Warfarina por 6 meses. (Este esquema es aplicable en el 1º, 2º. episodios o si no se logra determinar antecedentes de TVP).

1c

2.1. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

La anticoagulación profiláctica o terapéutica deberá usarse con precaución en todos los casos en los que se practiquen punciones lumbares o se coloquen catéteres epidurales para anestesia regional o analgesia.

La duración de la profilaxis debería ser al menos 10 días tras el procedimiento quirúrgico, y probablemente más en prótesis de cadera hasta 5 semanas tras la cirugía. En nuestro medio no recomendamos los anticoagulantes orales por la escasa experiencia en su uso en profilaxis.

Dosis diarias:

Heparina de bajo peso molecular (HBPM):

1. Riesgo moderado: 1500-3500 U C/24 HRS.
2. Riesgo alto: 2500-3500 U C/12H.

Comienzo (primera dosis):

- HBPM:

1. Grupo de riesgo moderado: 2-4 horas antes de la cirugía
2. Grupo de alto riesgo: 2-4 horas antes de la cirugía. cirugía. En caso de anestesia epidural, iniciar 10-12 horas antes de la cirugía.

1. INTRODUCCIÓN:

La trombosis venosa profunda es una patología importante que afecta entre el 2.5 al 5% de la población en algún momento de sus vidas, y genera una incapacidad temporal a corto y largo plazo.

Derivada de la unión de varios factores, incluyendo algunos de tipo adquirido por el estilo de vida del paciente, es necesario contar con medidas de tipo terapéutico, así como también de tipo profiláctico para evitar no solo la trombosis venosa profunda si no también las complicaciones derivadas de esta, tales como la tromboembolia pulmonar y el síndrome postrombótico; complicaciones que pueden llegar a ser mortales en el caso de la tromboembolia pulmonar o incapacitantes a largo plazo en el caso del síndrome postrombótico.

En Guatemala no se cuentan con datos estadísticos que demuestren la magnitud de este problema, ni con guías o lineamientos a seguir para la prevención y tratamiento de muchas patologías incluyendo la trombosis venosa profunda, es por ello que a continuación se desarrolla una guía en base a artículos médicos recientes, protocolos de manejo generados en países con similares condiciones socio-culturales y demográficas a nuestro país, tomando en cuenta los conocimientos básicos transmitidos por la literatura en libros de texto.

Lo anterior, se realiza con el objetivo de establecer un precedente en la historia de la salud en nuestro país y de esta forma contribuir con guías de manejo las cuales no solamente puedan ser utilizadas en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, si no, también puedan ser evaluadas y adoptadas por el sistema de salud pública.

2. OBJETIVOS

Objetivo General

Desarrollar una guía general de manejo y estandarizar el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trombosis venosa profunda

Objetivos Específicos

1. Conocer la fisiopatología de la trombosis venosa profunda.
2. Identificar a los pacientes en riesgo de padecer trombosis venosa profunda.
3. Utilizar medidas profilácticas para evitar trombosis venosa profunda.
4. Determinar los signos y síntomas de pacientes con trombosis venosa profunda.
5. Determinar el método diagnóstico de elección en pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda.
6. Dar tratamiento oportuno y efectivo a pacientes que padecen trombosis venosa profunda.
7. Prevenir las complicaciones de la trombosis venosa profunda.

3. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

1b 3.1 EPIDEMIOLOGIA

La trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) son las dos manifestaciones más frecuentes de un mismo proceso: la enfermedad tromboembólica venosa. Aproximadamente el 90 % de los casos de EP agudo tienen su origen en trombos de las venas proximales de las extremidades inferiores. El 40 % de los pacientes con TVP de miembros inferiores tiene un EP silente al diagnóstico de la TVP. Además, algunos pacientes pueden desarrollar TVP asintomática y debutar con un EP agudo, que puede ser fatal.

- Frecuencia estimada en la población general:

TABLA I
Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa

A) ADQUIRIDOS:

Cirugía *

Inmovilización (más de 4 días) *

Viajes prolongados (más de 6 horas) *

Traumatismos de extremidades *

Embarazo / puerperio

Anticonceptivos y estrógenos *

Varices

Enfermedad tromboembólica previa

Edad

Obesidad

Catéteres *

Otros: síndrome antifosfolípido, quemaduras, síndrome nefrótico, hiperfibrinogenemia, sepsis, neoplastia (pélvica, abdominal o metastática), síndromes mieloproliferativos (trombocitosis, policitemia...), púrpura trombótica trombocitopénica, paraproteinemias, homoglobinuria paraxística nocturna...

(* En los 2 mese previos

B) TROMBOFILIA FAMILIAR O CONGÉNITA:

Hiperhomocitinemia

Resistencia a la proteína C activada (por las mutaciones del factor V de Leyden, de Cambridge...)

Disprotrombinemia familiar (protrombina G20210A)

Déficit de proteína C

Déficit de proteína S

Déficit de antitrombina III

Disfibrinogenemia

Alteraciones del plasminógeno

TABLA II - Patología Médica

GRUPO DE RIESGO	RECOMENDACIÓN
Infarto agudo de miocardio	Heparina no fraccionada SC o IV a dosis profilácticas o terapéuticas. (grado 1A).
Ictus no hemorrágico con movilidad reducida	HBPM* o heparina no fraccionada (grado 1A) Si contraindicación para la anticoagulación: Medias de compresión o compresión neumática intermitente (grado 1C+)
Otras patologías (cáncer, reposo en cama, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar severa, ingreso en UCI con factores de riesgo adicionales, otras patologías médicas y riesgo moderado de TVP).	HBPM* o heparina no fraccionada (grado 1A)

TABLA III - Cirugía General

GRUPO DE RIESGO	RECOMENDACIÓN
Bajo riesgo (procedimientos menores en pacientes <40 años, sin otros factores de riesgo)	Deambulación precoz (grado 1C)
Riesgo moderado (procedimiento menor con factores de riesgo adicionales para trombosis; cirugía menor en pacientes de 40 a 60 años, sin factores de riesgo adicionales; cirugía mayor en pacientes <40 años, sin factores de riesgo adicionales)	Bajas dosis de heparina no fraccionada (5000 U cada 12 horas), HBPM* (< 3000 U / día), medias de compresión o compresión neumática intermitente (grado 1A).
Alto riesgo (cirugía menor en pacientes > 60 años, o con factores de riesgo adicionales; cirugía mayor en pacientes > 40 años, o con factores de riesgo adicionales)	Heparina no fraccionada (5000 U cada 8 horas), HBPM* (> 3000 U / día), o compresión neumática intermitente (grado 1A). En pacientes con cirugía abdominal oncológica, considerar la extensión de la profilaxis hasta 4 semanas tras la cirugía.
Alto o muy alto riesgo, con riesgo de hemorragia mayor del habitual o hemorragia activa. Muy alto riesgo (Múltiples factores de riesgo).	Medias de compresión o compresión neumática intermitente, al menos inicialmente (grado 1C). Añadir heparina no fraccionada o HBPM* cuando cese el riesgo de hemorragia. Heparina no fraccionada (5000 U cada 8 horas) o HBPM* (> 3000 U / día), combinada con un método mecánico (medias o compresión neumática intermitente) (grado 1C).

* HBPM: heparina de bajo peso molecular

**TABLA IV
Neurocirugía, traumatología y lesión espinal aguda**

GRUPO DE RIESGO	RECOMENDACIÓN
Cirugía intracraneal	Compresión neumática intermitente, con o sin medias de compresión (grado 1A) Alternativas: Heparina no fraccionada (5000 U cada 12 horas) o HBPM* (dosis de alto riesgo) en el post operatorio (a partir de las 24 horas) (grado 2A) Pacientes de alto riesgo: Medias de compresión, o compresión neumática con heparina no fraccionada o HBPM* (grado 1B)
Trauma, con factor de riesgo asociado para ETV	Profilaxis con HBPM* tan pronto como se considere seguro (grado 1A); si se retrasa o se contraindica por sangrado: medias de compresión o compresión intermitente neumática o ambos. (grado 1C)
Lesión espinal aguda	Profilaxis con HBPM* (grado 1B) Puede asociarse medias de compresión o compresión neumática intermitente en combinación con la HBPM* o si ésta no puede usarse por contraindicaciones (grado 2B) Continuar con HBPM* en la fase de rehabilitación o bien pasar a anticoagulación oral (ambas grado 1C)

* HBPM: heparina de bajo peso molecular

TABLA V
Cirugía ortopédica mayor

GRUPO DE RIESGO	RECOMENDACIÓN
Pótesis total de cadera	<p>HBPM* (a dosis de alto riesgo, iniciara 12 h antes de la cirugía o 12 a 24 h después de la cirugía; o la mitad de la dosis habitual para alto riesgo 4-6 horas después de la cirugía y la dosis completa a partir del día siguiente; o anticoagulantes orales para INR 2,5; rango, 2,0 a 3,0), iniciados preoperatoriamente o inmediatamente postoperatoriamente (todas grado 1A). Alternativas: dosis ajustadas de heparina no fraccionada, iniciadas preoperatoriamente (grado 2A).</p> <p>Asociar medias de compresión o compresión intermitente puede mejorar la eficacia (grado 2C)</p>
Pótesis total de rodilla	<p>HBPM* (dosis de alto riesgo, iniciada 12 horas antes de la cirugía) o anticoagulantes orales para INR 2,5; rango, 2,0 a 3,0) (grado 1A)</p> <p>Alternativa: Compresión neumática intermitente (grado 1B)</p>
Cirugía de fractura de cadera	<p>HBPM* (a dosis de alto riesgo; la dosis previa a la cirugía debe administrarse al menos 12 horas antes de la misma; si es cirugía urgente, iniciar en el posoperatorio inmediato) o anticoagulantes orales para INR 2,5; rango, 2,0 a 3,0) (grado 1B)</p> <p>Alternativa: Heparina no fraccionada (grado 2B)</p>

* HBPM: heparina de bajo peso molecular

TABLA VI
Cirugía urológica

GRUPO DE RIESGO	RECOMENDACIÓN
Cirugía transuretral u otro procedimiento de bajo riesgo	Deambulación precoz (grado 1C)
Procedimiento urológico abierto mayor	Profilaxis con heparina no fraccionada (5,000 U cada 12 horas), medias de compresión, compresión neumática intermitente o HBPM (grado 1B)
Paciente de alto riesgo	Medias de compresión con o sin compresión neumática intermitente junto a heparina no fraccionada (5,000 U cada 8 horas) o HBPM* (> 3,000 U / día) (grado 1C)

* HBPM: heparina de bajo peso molecular

TABLA VII
Cirugía ginecológica

GRUPO DE RIESGO	RECOMENDACIÓN
Procedimiento breve por enfermedad benigna	Deambulación precoz (grado 1C)
Cirugía ginecológica mayor por enfermedad benigna sin factores de riesgo adicionales	Heparina no fraccionada cada 12 horas (grado 1A); o HBPM* o compresión neumática intermitente iniciadas justo antes de la cirugía y continuadas al menos varios días tras la misma (grado 1C+)
Cirugía oncológica	Heparina no fraccionada (5,000 U cada 8 horas) (grado 1A) Heparina no fraccionada (5000 U cada 8 horas) con medias de compresión o compresión neumática intermitente o HBPM* a dosis altas (> 3,000 U / día) (grado 1C)

* HBPM: heparina de bajo peso molecular

Tabla VIII
Probabilidad clínica TVP miembros inferiores (Wells modificado)

CONDICION	PUNTOS
Neoplasia activa (en tratamiento actual o en los últimos 6 m, o paliativo)	1
Inmovilización de miembros inferiores (parálisis, paresia, yeso)	1
Encamamiento > 3 días o cirugía mayor < 4 semanas	1
Dolor localizado a lo largo del sistema venoso profundo	1
Edema en toda la pierna	1
Edema en la pantorrilla con diámetro > 3 cm. Con la contralateral	1
Edema con fóvea	1
Circulación colateral	1
Diagnóstico alternativo	-2

4. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEMBROS INFERIORES

Es importante saber que sólo un 17-32 % de pacientes sospechosos de sufrir una trombosis venosa profunda de miembros inferiores la padecen.

5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA TVP DE MIEMBROS INFERIORES

1a

- Rotura fibrilar muscular, esguinces
- Edema en miembros inmovilizados
- Linfangitis y linfedema
- Insuficiencia venosa y síndrome postrombótico
- Quiste de Baker
- Celulitis
- Patología articular de la rodilla

6. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEMBROS SUPERIORES

6.1. CONSIDERACIONES PREVIAS

- 4-13 % de todos los episodios trombóticos
- Tasa de TEP: 7- 36 %
- Clasificación:
 - a) Primarias (idiopáticas y de esfuerzo): 20-25%
 - b) Secundarias (catéteres venosos centrales, cáncer, sepsis, politraumatismo,

ADVP, episodios previos de TVP miembros inferiores, etc.): 75-80%
- Consideraciones diagnósticas.

1c La ecografía de compresión con Doppler color tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 93 % por lo que es la prueba inicial de elección. La flebografía sigue siendo la prueba de referencia. La angio-resonancia es de gran interés en el diagnóstico e incluso puede llegar a distinguir un trombo agudo de uno crónico y tiene la ventaja adicional de poder visualizar las estructuras mediastínicas y poder diferenciar así una obstrucción intrínseca de una extrínseca. Su inconveniente es que puede haber falsos negativos por la presencia de pequeños trombos no oclusivos y falsos positivos si hay flujo lento.

6.2 EMBOLIA PULMONAR

1c Al igual que ocurre en la TVP, el diagnóstico de certeza del embolismo pulmonar (EP) precisa de exploraciones complementarias, ya que las manifestaciones clínicas son frecuentes pero muy poco específicas. Los signos y síntomas más frecuentes son disnea, dolor pleurítico y taquipnea. Otras posibles manifestaciones son síncope, hipotensión brusca, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, exacerbación de una EPOC, fiebre, etc. Se han publicado varias tablas con diversas variables clínicas que permiten estratificar el grado de sospecha de EP, lo que permite priorizar las exploraciones complementarias y ayuda a interpretarlas. Wells et al elaboraron un modelo sencillo de predicción clínica basado en la historia clínica y la exploración física.

TABLA X
Probabilidad clínica embolia pulmonar (WELLS)

TEP o TVP previos	1,5
Frecuencia cardiaca mayor de 100 l/min.	1,5
Cirugía o inmovilización recientes	1,5
Signos clínicos de TVP	3
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	3
Hemoptisis	1
Cáncer	1

PROBABILIDAD CLÍNICA:	PUNTUACIÓN:
Alta	6 (probabilidad de EP:78,4%)
Intermedia	2-6 (probabilidad de EP: 27,8%)
Baja	<2 (probabilidad de EP: 3,4%)

Las alteraciones electro cardiográficas (cambios en la onda T, alteraciones del segmento ST, desviación del eje derecha, etc.) son muy inespecíficas, al igual que las alteraciones radiológicas. Es frecuente la presencia de hipoxemia, y más aún la existencia de un gradiente alveolo-arterial aumentado, aunque puede ser normal en pacientes jóvenes sin patología de base. Estas pruebas básicas sirven fundamentalmente para descartar diagnósticos alternativos y pueden ayudar a seleccionar a los pacientes candidatos a pruebas más específicas. La eco cardiografía, aunque puede resultar útil demostrando un fallo cardíaco derecho, no dispone de estudios que la recomienden como una de las pruebas importantes en el diagnóstico del EP.

La gammagrafía V/Q se ha considerado la principal prueba diagnóstica en el EP agudo, ya que es una técnica no invasora que permite además valorar la respuesta al tratamiento. No obstante, proporciona el diagnóstico sólo en una minoría de casos, cuando ésta es normal o bien de alta probabilidad. Según el estudio PIOPED, el 87% de los pacientes con gammagrafía de alta probabilidad tenían EP, frente a sólo un 4% de los pacientes con gammagrafía de baja probabilidad. En los pacientes con gammagrafía dudosa un 22% tenía EP, y es que la mayoría de enfermedades pulmonares afectan al flujo pulmonar, lo que hace que la especificidad de la prueba descienda. El índice de sospecha clínica se convierte en un parámetro muy útil cuando se considera conjuntamente con la gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q). Así, cuando una gammagrafía de alta probabilidad se asocia con un índice de sospecha clínica alto, el 96% de los pacientes tienen EP, mientras que sólo el 2% de los pacientes con clínica y gammagrafía de baja probabilidad o normal la tenían.

Cuando la gammagrafía no es diagnóstica, la evaluación de los miembros inferiores es una alternativa, siempre que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable. Si este estudio es negativo y la gammagrafía es de probabilidad intermedia, se recomienda realizar arteriografía, sobre todo si el paciente está inestable hemodinámicamente, o bien flebografía o un estudio seriado con eco-Doppler de miembros inferiores a los siete días en los pacientes estables.

Con respecto a la determinación de los D-Dímeros, hay que reseñar una serie de consideraciones:

1. La mayoría de las técnicas disponibles para su determinación no son equivalentes por lo que es necesario que se apliquen sólo a la población en la que han sido validados.
2. Hay que considerar antes de su determinación algunos factores

como la población a la que se va a aplicar, la presencia de co-morbilidad (neoplasia, por ejemplo), el uso de anticoagulación y la duración de los síntomas. Es mejor usarlos para población ambulatoria que para pacientes hospitalizados.

3. Los resultados deben valorarse conjuntamente con la probabilidad pre-test, usando los modelos validados.

4. Usando una técnica de alta sensibilidad para la determinación de los dímeros, un valor negativo en combinación con la probabilidad pre-test, permiten descartar la enfermedad. Sin embargo, los dímeros son muy poco específicos, por lo que un resultado positivo no puede ser usado para confirmar la enfermedad.

5. Para los pacientes con sospecha de TVP, la correcta aplicación de la determinación de los D-dímeros puede permitir disminuir la necesidad de pruebas diagnósticas.

6. Los riesgos asociados al error diagnóstico de la EP son más severos que aquellos asociados a no diagnosticar una TVP. Se requiere un valor predictivo negativo alto para el uso de los D-dímeros para excluir EP. Los métodos actuales, con la posible excepción del ELISA y el ELISA rápido (VIDAS) no son aceptables para excluir EP.

7. La determinación de D-dímeros es sencilla y sólo requiere una muestra de sangre.

Sin embargo, los falsos negativos pueden conducir a la falta de seguimiento o tratamiento adecuados.

Malinterpretar unos dímeros elevados puede conducir a pruebas y tratamientos innecesarios. La arteriografía pulmonar es la técnica de referencia en el diagnóstico de EP, aunque es innecesaria si la gammagrafía de V/Q es concluyente ya que es una técnica invasora, de coste elevado, y con posibilidad de complicaciones, fundamentalmente el fracaso renal y las hemorragias. Debe reservarse para los casos en que existe una duda significativa en el diagnóstico tras las pruebas no invasoras. **El TAC helicoidal ha demostrado ser una técnica muy útil, con una sensibilidad y especificidad incluso mayores del 95%. Detecta perfectamente los émbolos en las arterias pulmonares principales, lobares o segmentarias. Sin embargo, visualiza con dificultad las áreas periféricas de los lóbulos superiores e inferiores, y los vasos horizontales del lóbulo medio derecho y lígula.**

2a

Además, la presencia de adenopatías puede resultar en falsos positivos. Podría utilizarse como exploración inicial o como complemento en aquellos pacientes en los que se espera que la gammagrafía V/Q no sea diagnóstica por presentar una Radiografía de tórax anormal, una EPOC, una insuficiencia cardiaca congestiva, etc. No obstante, se necesitan grandes estudios prospectivos comparando esta exploración con la gammagrafía para poder hacer una recomendación como exploración inicial basada en la evidencia.

Actualmente no existe consenso sobre cuál es la estrategia ideal y depende mucho de las características de cada centro y de la disponibilidad de las diferentes exploraciones, el que se adopte en ocasiones una u otra estrategia diagnóstica.

7. TRATAMIENTO

7.1. TRATAMIENTO EN FASE AGUDA

- 1a** El tratamiento puede iniciarse con heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea, o bien con dosis ajustadas (con TPTa) de heparina no fraccionada: sódica (IV) o cálcica (subcutánea).
- 2b** En comparación con heparina no fraccionada, las HBPM ofrecen ventajas en cuanto a ajuste de dosis y facilitación del tratamiento ambulatorio. Pueden además reducir ligeramente las recurrencias y mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer. Estas ventajas hacen más recomendable el uso de HBPM.
- 1a** Las HBPM no precisan monitorización de la intensidad de la anticoagulación, salvo en circunstancias especiales. El tratamiento con heparina o HBPM debe mantenerse al menos 5 días y solaparse con la anticoagulación oral al menos 4 ó 5 días.
- 1c** Para la mayoría de pacientes, el tratamiento con anticoagulantes orales puede iniciarse al mismo tiempo que la heparina o la HBPM, pudiendo entonces retirar éstas al quinto o sexto día siempre y cuando el INR esté en rango terapéutico (entre 2-3) en dos días consecutivos. En caso de TEP masivo o trombosis ilio-femoral extensa se recomienda mantener el periodo de Heparinización 10 días.

CONSIDERACIONES:

1. Deben controlarse las plaquetas al inicio del tratamiento y periódicamente durante el tiempo de Heparinización, dada la posibilidad de desarrollo de Trombocitopenia inducida por heparina. Hay que Interrumpir el tratamiento si la concentración de plaquetas desciende más de un 30% o es inferior a 100.000 plaquetas/mm³.
2. HBPM cada 12 horas: si el paciente no tiene inestabilidad hemodinámica
3. Heparina sódica: en TEP masivo o sub-masivo o si el paciente tiene inestabilidad hemodinámica.
4. No hay evidencia de que el reposo absoluto sea beneficioso ni qué grado de actividad física es recomendable. Por tanto ésta debe recomendarse en base a datos individuales como el dolor y el edema que presente el paciente.

TVP LOCALIZADA POR DEBAJO DE LA ARTICULACION DE LA RODILLA:
<ul style="list-style-type: none"> • HBPM, cada 12 horas al inicio y se traslapa con:
<ul style="list-style-type: none"> • Warfarina 5 mgs PO c/24 hrs. por 3 días.
Se realiza INR, si los valores van de 1.8 a 2.2, se omite heparina y se continúa con Warfarina por 6 meses. (Este esquema es aplicable en el 1º, 2º episodios o si no se logra determinar antecedentes de TVP).

TVP LOCALIZADA POR ARRIBA DE LA ARTICUALCION DE LA RODILLA:
<ul style="list-style-type: none"> • Heparina NO fraccionada a razón de 10 cc p/hora.
<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia Warfarina si hay mejoría clínica (es decir: disminución del edema, dolor, estado general del paciente, etc.).
<ul style="list-style-type: none"> • Al tercer día de haber iniciado Warfarina, si INR está entre 1.8 a 2.2: omitir Heparina, se debe continuar entonces con Warfarina por 6 meses. (Este esquema es aplicable en el 1º, 2º. episodios o si no se logra determinar antecedentes de TVP).

7.2. TRATAMIENTO EN FASE CRONICA

1a La dosis de anticoagulante oral (Warfarina) debe ajustarse para obtener un International Normalized Ratio (INR) de 1.8-2.2.

1a Si hay contraindicación o no es conveniente el uso de anticoagulación oral, pueden usarse las heparinas no fraccionadas con TPT ajustado o las HBPM.

*Por ejemplo: considerar mantener la HBPM si hay dificultades para realizar los controles de INR, el paciente tiene cáncer y expectativa de vida menor a 3 meses, hay re-trombosis estando con INR adecuado, o se prevé la retirada del tratamiento en 3 meses (TVP con factor de riesgo transitorio) (recomendación personal).

7.2.1. DURACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

7.2.1.1. Primer episodio de TVP:

1a A) Factor de riesgo reversible: al menos 6 meses (o hasta desaparición del factor de riesgo) 6 meses.

B) TVP idiopática: al menos 6 meses. 6-12 meses .

7.2.1.2. *TVP con factor de riesgo persistente* (cáncer, síndrome antifosfolípido, déficit de antitrombina): 12 meses a indefinida. Individualizar la duración para los déficits de proteína C, proteína S, factor V Leiden homocigoto, asociación de defectos trombofílicos e hiperhomocistinemia.

1c

7.2.1.3. *TVP recurrente (dos ó más episodios) idiopática: indefinida.*

7.2.1.4. *En trombosis aislada de venas de la pantorrilla*, anticoagular al menos 6- 12 semanas, o de forma estándar si no hay contraindicaciones para la anticoagulación.

Puede retirarse la anticoagulación con un estudio venoso seriado si no hay progresión proximal de la trombosis. Si hay contraindicación para la anticoagulación, puede realizarse también ecografía seriada (3 y 7 días) y no anticoagular si no hay progresión del trombo.

7.3. CONTRAINDICACIONES DE LA ANTICOAGULACION

- Absolutas: Hemorragia activa severa o diátesis hemorrágica grave, hemorragia intracraneal reciente, HTA grave no controlable, aneurisma cerebral o aórtico disecante.

- Relativas: cirugía inminente o reciente (sobre todo oftalmológica o neurocirugía),

traumatismo importante, parto reciente, anemia severa, enfermedad ulcerosa activa, pericarditis o derrame pericárdico.

Estos pacientes requieren más control de posibles complicaciones hemorrágicas si se anticoagulan, ecografías seriadas si se trata de trombosis de venas de la pantorrilla que no se anticoagulan o la colocación de filtros de cava si se trata de trombosis proximales que no se anticoagulan.

1c

8. TROMBOLISIS

8.1. INTRODUCCION

8.1.1. VENTAJAS

Disminuye el riesgo de síndrome posttrombótico.

En TEP: mejora la perfusión pulmonar y la función del ventrículo derecho y reduce la incidencia y severidad de hipertensión pulmonar secundaria. Local: permite asociar angioplastia / stent.

8.1.2. RIESGOS

Hemorragia.

8.2 INDICACIONES

Considerarla únicamente en: - Paciente joven con TVP ilio-femoral < 7 días (para trombolisis sistémica) o < 14 días (para trombolisis local).

- TEP con inestabilidad hemodinámica.

8.3. CONTRAINDICACIONES

8.3.1. ABSOLUTAS

1. Hemorragia activa.
2. Hemorragia intracraneal reciente.

8.3.2. RELATIVAS

1. Cirugía mayor, parto, biopsia de órganos o punción de vasos no comprimibles en los últimos 10 días.
2. Neurocirugía o cirugía oftálmica en el último mes.
3. ACV isquémico en los últimos dos meses.
4. Maniobras de resucitación recientes.
5. Hemorragia gastrointestinal en los últimos 10 días.
6. Traumatismo grave en los últimos 15 días.
7. Coagulopatía o Trombopenia conocidas.
8. HTA grave no controlada (sistólica >180 mmHg o diastólica > 110 mmHg).
9. Retinopatía diabética hemorrágica.
10. Embarazo.

8.4. PAUTA. FÁRMACOS Y POSOLOGÍA EN EL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

TABLA XII		
INDICACIÓN	FÁRMACOS	DOSIS
Embolia pulmonar	Alteplasa (r-TPA) (Actilyse®. Viales 50 mg)	100 mg en dos horas o 0,6 mg/Kg. en 15 min. con un máximo de 50 mg
	Uroquinasa (Urokinase®. Vial 250.000 UI)	4.400 U / Kg. en 10 minutos seguido de 4.400 U / Kg./ hora durante 12 – 24 horas Alternativa: 3 millones de UI en 2 horas
	Estreptoquinasa (Kabikinase®. Vial 250.000 UI Streptase®. Vial 750.000 UI)	250.000 U en 30 minutos seguido de 100.000 U / hora durante 24 horas
Trombosis venosa profunda	Alteplasa (r-TPA) (Actilyse®. Viales 50 mg)	0,05 mg / Kg./ hora 24 horas (máximo 150 mg)
	Uroquinasa (Urokinase®. Vial 250.000 UI)	4.400 U / Kg. / hora 24-48 horas
	Estreptoquinasa (Kabikinase®. Vial 250.000 UI Streptase®. Vial 750.000 UI)	250.000 U en 10 minutos seguido de 100.000 U / hora durante 48- 72 horas

9. FILTRO DE VENA CAVA

9.1. CONSIDERACIONES

Objetivo: prevención de TEP en pacientes con TVP proximal.
 Ventajas: Reduce el TEP en los primeros 12 días tras colocarlo.
 Inconvenientes: Incremento de recurrencias de ETV a los dos años de llevarlo y mayor incidencia de síndrome postrombótico. No hay diferencias en la mortalidad a largo plazo.

9.2. INDICACIONES

ETV (TEP si el paciente está debidamente anticoagulado, o TEP masiva) activa con:

Contraindicación absoluta o complicación de anticoagulación: hemorragia SNC, gastrointestinal activa, retro peritoneal o pulmonar. Metástasis cerebrales. ACV masivo. TCE reciente. Trombopenia (< 50.000 plaquetas) o antecedentes de Trombopenia por heparina. Recidiva TEP con anticoagulación correcta

TEP recurrente con hipertensión pulmonar (Simultáneamente a la realización de embolectomía quirúrgica o trombo-endarterectomía pulmonar.

Deben considerarse también: trombos flotantes, en pacientes de la 3ª. Edad y embarazo (indicación relativa).

9.3. COMENTARIOS

Inserción en cava inferior, preferiblemente por debajo de la salida de las venas renales.

Es posible su colocación en vena cava superior para prevenir TEP en TVP de MMSS pero su papel no está claro.

Preferible filtro provisional si la contraindicación a la anticoagulación es transitoria.

En pacientes con cáncer y mal pronóstico por dicha enfermedad es preferible el filtro definitivo.

En todo caso, si la evolución del paciente lo permite, debe iniciarse y mantenerse anticoagulación en cuanto sea posible.

10. TRATAMIENTO AMBULATORIO

La decisión de tratamiento hospitalario o ambulatorio no es mutuamente excluyente.

El paciente puede iniciar el tratamiento en el hospital y ser dado de alta prontamente para continuarlo de modo ambulatorio.

Requerimientos:

- TVP de miembros inferiores o EP sin contraindicaciones para tratamiento domiciliario.
- Estabilidad clínica, signos vitales normales.
- Bajo riesgo de hemorragia.
- Función renal normal.

- En su domicilio, el paciente, su cuidador o los servicios de salud deben administrar las inyecciones subcutáneas. Debe haber facilidad de acceso geográfico para la determinación del INR.
 - No hay evidencia de que la deambulacion precoz tenga efectos adversos en la evolucion
- La limitación de actividad debería limitarse sólo a lo necesario para el alivio del dolor y el edema.

Contraindicaciones:

- TEP sintomático.
- Extensión a cava.
- Reserva cardiopulmonar disminuida.
- Hemorragia activa o riesgo hemorrágico.
- Insuficiencia renal (Aclaramiento menor de 30 ml / min.).
- Insuficiencia hepática grave.
- Peso > 120 Kg.
- Síntomas locales graves.
- Embarazo.
- Indicación de ingreso por otro motivo.
- Dudas sobre el cumplimiento terapéutico.

1c

11. SITUACIONES TERAPÉUTICAS ESPECIALES

11.1. INSUFICIENCIA RENAL MODERADA, SEVERA O EN DIÁLISIS (Aclaramiento de Creatinina < 30 ml/minuto)

Se requiere un estrecho control clínico y ajuste de dosis si se usan heparinas de bajo peso molecular.

1. Preferiblemente heparinas no fraccionadas (sódica IV o cálcica subcutánea) con control del TPTa.
2. Diálisis sin heparina.
3. Anticoagulación oral.

11.2. EMBARAZO / PUERPERIO

Los cumarínicos cruzan la barrera placentaria y son teratógenos, además de favorecer el sangrado fetal.

Durante el embarazo se recomienda usar heparina no fraccionada (prefecalcio).

Tras el parto, puede pasarse a cumarínicos y mantener un mínimo de 4-6 semanas (por el riesgo de trombosis postparto). La lactancia materna está permitida.

Debe informarse a las pacientes anticoaguladas de los riesgos de la anticoagulación oral para el feto e intentar planificar la gestación. Pueden adoptarse dos estrategias, aunque la primera es más recomendable:

- 1) Realizar test de embarazos frecuentes y una vez confirmada la gestación, sustituir la anticoagulación oral por heparina.
- 2) Sustituir la anticoagulación oral por heparina antes de la concepción, una vez planificado el embarazo..

TABLA XIII - Definiciones

HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF)	
Mini-dosis	5,000 IU SC q12 h
Dosis moderada	Dosis ajustadas cada 12 horas s. c. para obtener un nivel de anti Xa de 0,1 a 0,3 IU/ ml.
Dosis ajustada	Dosis ajustadas cada 12 h s. c. para obtener un TTPA en mitad del rango terapéutico
HBPM	
Profiláctica	HBPM ajustada para un nivel de anti Xa de 0,2 a 0,6 IU/ ml.
Dosis ajustada	Dosis terapéutica ajustada al peso.
ANTICOAGULACION POSTPARTO	Anticoagulantes orales (INR 2,0 – 3,0), 4-6 semanas, inicialmente solapados con heparina no fraccionada o HBPM hasta que el INR sea > 2,0
VIGILANCIA	Control clínico y búsqueda activa de ETV ante la mínima sospecha

TABLA XIV - Profilaxis en pacientes embarazadas con riesgo de ETV

PACIENTES	RECOMENDACIÓN
TVP previa por factor de riesgo transitorio, sin factor de riesgo actual	Vigilancia y anticoagulación postparto (grado 1C)
TVP idiopática previa, sin anticoagulación actualmente	Opciones: Vigilancia, mini-dosis de HNF, dosis moderadas de HNF, o HBPM profiláctica; además, anticoagulación postparto (grado 1C)*
TVP previa con trombofilia confirmada, sin anticoagulación actualmente	Opciones: Vigilancia, mini-dosis de HNF o HBPM profiláctica; además, anticoagulación postparto (grado 1C)*
Trombofilia sin TVP previa y sin tratamiento anticoagulante actual	En déficit de antitrombina se sugiere fuertemente la profilaxis (grado 1C)*
> 2 ó más episodios de TVP y /o anticoagulación indefinida (ej. Un episodio de TVP idiopático o con trombofilia)	Opciones: dosis terapéuticas ajustadas de HNF, o HBPM, o bien HBPM profiláctica; además anticoagulación postparto indefinida (grado 1C)*

*

TABLA XV - Tratamiento de la ETV durante la gestación

PACIENTES	RECOMENDACIÓN
Riesgo normal de recurrencia	Dosis ajustadas de HBPM durante la gestación; o bolo IV de heparina sódica seguido de infusión continua para mantener un TPTa en rango terapéutico al menos 5 días y entonces dosis ajustadas de heparina cálcica subcutánea hasta el parto; (grado 1C) Discontinuar la HBPM o la heparina no fraccionada 24 horas antes de la inducción electiva del parto (grado 1C)
Muy alto riesgo de recurrencia (ej. TVP proximal en las dos semanas previas)	Heparina sódica IV para mantener un TPTa en rango terapéutico y suspenderla 4-6 horas antes del parto; anticoagulantes orales hasta 6 semanas después del parto o > 3 meses tras la ETV (grado 1C)

11.3. TROMBOPENIA POR HEPARINA

Incidencia: 3 %

11.3.1. TIPO I (Moderada): Antes del cuarto día. Puede mejorar sin retirar la heparina. No requiere tratamiento.

11.3.2. TIPO II (Grave): Disminución de plaquetas tras 5 días de tratamiento con heparina (< 100.000 o descenso mayor del 30% de la cifra basal o antes si exposición previa; inmune y asociada a fenómenos trombóticos arteriales y venosos (coronarias, cerebrales, isquemia MMII etc.). Mortalidad 30%.

En caso de historia previa de Trombopenia por heparina no debería reiniciarse tratamiento con heparina no fraccionada ni HBPM, aunque puede ser segura una breve re-exposición a heparina si han transcurrido más de 100 días desde la última exposición.

TABLA XVI - Tratamiento de la Trombopenia inmune por heparina (TIH)

SITUACIÓN CLINICA	RECOMENDACIÓN
TIH aguda con trombosis asociada	Danaparoides sódico (grado 1B) o lepirudina* (grado 1C)
TIH aguda sin trombosis asociada	Considerar danaparoides sódico o lepirudina* hasta la recuperación de las plaquetas (grado 2C)
TIH con ETV	No usar anticoagulación oral sola** (grado 1C)

*Recientemente se han descrito casos de choque anafiláctico grave en re-exposiciones a lepirudina.

**La anticoagulación oral parece adecuada en TIH aguda en pacientes que reciben anticoagulación adecuada con danaparoides o lepirudina (grado 1C), pero probablemente debería retrasarse su inicio hasta que las plaquetas fueran superiores a 100x10⁹/L (grado 1C).

12. TVP Y CÁNCER (Grado 2)

12.1. TVP IDIOPÁTICA Y CÁNCER

Incidencia de neoplasia: 2,5% - 38%.

La realización sistemática de exploraciones complejas para la búsqueda de una neoplasia ante una TVP de causa no conocida, permite diagnosticar algunos casos de neoplasias ocultas. Monreal las detecta en 7 de 31 pacientes con ETV idiopática (22.6%). Sin embargo, sería necesario demostrar que con esta sistemática se mejora la supervivencia, ya que provoca mayores molestias físicas y psicológicas, más gasto, más posibilidad de reacciones adversas, etc.

Los datos reflejados en la bibliografía aconsejan, por el momento, la búsqueda de neoplasia oculta en los pacientes con TVP idiopática mediante anamnesis rigurosa, exploración física completa, analítica general y estudio radiológico básico, indicando el resto de exploraciones más complejas según sospecha clínica.

12.2. TVP EN PACIENTES CON CÁNCER

1c

Se trata de un patología de gran impacto (morbilidad, molestias, mortalidad) en este grupo de pacientes, por lo que la prevención es fundamental porque el tratamiento es menos exitoso (más recidivas) y tiene más complicaciones hemorrágicas.

12.2.1. TROMBOPROFILAXIS Y CIRUGÍA ONCOLÓGICA: La HBPM es efectiva para prevenir la ETV en la cirugía oncológica abdominal, administrada durante 1 mes desde la cirugía.

12.2.2. TROMBOPROFILAXIS Y QUIMIOTERAPIA:

En mujeres con cáncer de mama metastático, Warfarina a bajas dosis sin monitorización reduce el riesgo de ETV.

Se supone la eficacia de las HBPM pero no hay ensayos.

12.2.3. TROMBOPROFILAXIS Y CATÉTERES CENTRALES:

Riesgo de TVP MMSS.

HBPM y Warfarina a bajas dosis reducen el riesgo; además reducen la sepsis por catéter. Se recomiendan al menos 3 meses tras la implantación del catéter central.

Impacto en la supervivencia: La trombo-profilaxis con Warfarina, y HBPM prolonga la supervivencia.

12.2.4. PRECAUCIONES:

Posible asociación de osteoporosis por heparina y metástasis óseas. Posible asociación de Trombopenia por heparina y Trombopenia por quimioterapia.

1c

13. SÍNDROME POSTROMBÓTICO

Prandoni et.al. en un estudio prospectivo mencionado antes, con 8 años de seguimiento, encuentran un 28% de incidencia acumulada a los cinco años de seguimiento tras la TVP, estableciéndose el diagnóstico en los primeros dos años en la mayoría de casos (22,8%). Entre los cinco y los ocho años, la incidencia solo subió al 29,1%. En un tercio de los casos (10 %), el síndrome postrombótico se consideró severo. El sufrir una recurrencia de la TVP aumenta de forma estadísticamente significativa la incidencia del síndrome postrombótico. No se relaciona con la extensión de la primera trombosis ni su grado de oclusión. Puede medirse su severidad clínica mediante un "score" o un sistema de clasificación de insuficiencia venosa (clasificación CEAP)

El tratamiento más eficaz son las medias de compresión (30 a 40 mm Hg), que se recomiendan durante los dos años siguientes a la trombosis y son capaces de reducir la presentación del síndrome postrombótico en un 50%. El uso de tónicos venosos ha demostrado mejoría de los síntomas asociados a la insuficiencia venosa crónica. Cada vez se da mayor importancia a las consecuencias a largo plazo de la ETV, generalmente referidas a la calidad de vida de los pacientes y a la repercusión económica de dicha ETV (días de baja laboral, gasto por consumo crónico de fármacos...)

Se han desarrollado encuestas específicas para medir calidad de vida asociada a insuficiencia venosa crónica primaria o secundaria como la CIVIQ, usada en su versión traducida al español en el estudio RELIEF.

14. FÁRMACOS ANTICOAGULANTES ÚTILES EN LA ETEV

14.1. HEPARINAS NO FRACCIONADAS

TABLA XVII

Ajuste de la dosis según control de TTPa para la pauta 1 (para bomba de infusión de heparina de 50 ml)

	HEPARINA SÓDICA NO FRACCIONADA	HEPARINA CÁLCICA NO FRACCIONADA																																				
Concentración	Al 1%, 1 ml = 1.000 UI = 10 mg Al 5%, 1 ml = 5.000 UI = 50 mg	1 ml = 2.500 UI																																				
Presentación	Heparina sódica al 1% ROVI, vial 5 ml, 50 mg = 5.000 UI Heparina sódica al 5% ROVI, vial 5 ml, 250 mg = 25.000 UI	Heparina cálcica ROVI jeringas pre-cargadas con 5.000 UI (0,2 ml), 7.500 UI (0,3 ml), 17.500 UI (0,7 ml) y 25.000 UI (1 ml)																																				
Pauta 1 (para bomba de heparina de 50 ml)	5.000 U en bolo IV seguido por 30.000 UI (ó 360 UI / Kg.) en 24 horas en infusión continua, con ajuste para mantener el TTPa en 1,5-2,5 veces el valor control Calcular la dosis total en mg o UI y pasarla a ml de heparina sódica al 1%. Dividir los ml en dos dosis (cada 12 horas). Los ml de heparina se diluyen hasta 50 ml con SF y se pasa en bomba de heparina a 4,1 ml hora cada 12 horas. Ejemplo. Dosis total = 30.000 UI = 30 ml de Heparina sódica al 1% Dosis cada 12 horas = 15.000 UI = 15 ml de heparina sódica al 1% Diluímos los 15 ml de Heparina sódica en 35 ml de SF para obtener 50 ml de volumen y los pasamos con bomba de heparina a 4,1 ml / hora cada 12 horas.	35.000 a 40.000 U en 24 h (250 UI/kg cada 12 horas), subcutáneas, con ajuste para mantener el TTPa en 1,5-2,5 veces el valor control a las 6 horas																																				
Pauta 2 (para bomba de perfusión estándar)	La solución se prepara diluyendo 2,5 cc de heparina sódica al 5% en 250 cc de suero glucosado al 5%, de modo que 1 cc de la solución corresponde a 50 U de heparina - Se inicia con un bolus de 5.000 U seguidos de - Perfusión continua a 15 U/Kg./hora según la siguiente tabla: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso (Kg.)</th> <th>Dosis (U/h)</th> <th>Veloc. Perfusión (ml/h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>50</td><td>750</td><td>15</td></tr> <tr><td>55</td><td>825</td><td>17</td></tr> <tr><td>60</td><td>900</td><td>18</td></tr> <tr><td>65</td><td>975</td><td>20</td></tr> <tr><td>70</td><td>1050</td><td>21</td></tr> <tr><td>75</td><td>1125</td><td>23</td></tr> <tr><td>80</td><td>1200</td><td>24</td></tr> <tr><td>85</td><td>1275</td><td>26</td></tr> <tr><td>90</td><td>1350</td><td>27</td></tr> <tr><td>95</td><td>1425</td><td>29</td></tr> <tr><td>100</td><td>1500</td><td>30</td></tr> </tbody> </table>	Peso (Kg.)	Dosis (U/h)	Veloc. Perfusión (ml/h)	50	750	15	55	825	17	60	900	18	65	975	20	70	1050	21	75	1125	23	80	1200	24	85	1275	26	90	1350	27	95	1425	29	100	1500	30	
Peso (Kg.)	Dosis (U/h)	Veloc. Perfusión (ml/h)																																				
50	750	15																																				
55	825	17																																				
60	900	18																																				
65	975	20																																				
70	1050	21																																				
75	1125	23																																				
80	1200	24																																				
85	1275	26																																				
90	1350	27																																				
95	1425	29																																				
100	1500	30																																				

TABLA XVIII

Ajuste de la dosis según control de TTPa para la pauta 1 (para bomba de infusión de heparina de 50 ml)

50	5.000		+150 UI	a las 6 horas mañana siguiente mañana
50-60	-		+100 UI	siguiente mañana siguiente
60-85			0	6 horas más tarde
86-9			- 50 UI	6 horas más tarde
96-120		30	-100 UI	
> 120		60	-150 UI	

TABLA XIX

Ajuste de la dosis según control de TTPa para la pauta 2 (para bomba de perfusión estándar):

El primer control de TTPa se realiza a las 6 horas de iniciada la perfusión.

Los cambios en la dosificación se realizan según la tabla siguiente:

TTPa (seg)	Bolus	Parar perfusión	Cambio velocidad	Nuevo TTPa
50	5.000		+3	a las 6 horas mañana siguiente mañana
50-60	-		+2	siguiente mañana siguiente
60-85	-		0	6 horas más tarde
86-95	-		-1	6 horas más tarde
96-120	-	30	-2	
> 120	-	60	-3	

ANEXO 1. HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (2ª Parte)

Dosis por peso							
40-49 Kg	Clexane 40 mg, 1 cada 12 horas	Clexane forte 60 mg a Clexane forte 70 mg 1 vez al día	Fragmin 7.500-10.000, 1 vez al día	0,4 ml cada 12 horas	0,4 ml de la jeringa de 0,6 ml 1 vez al día	5.000 UI al día	0,35 ml de Innohep 0,5 1 vez al día
50-59 Kg	Clexane 60, 0,5 ml cada 12 horas	Clexane forte 80 mg a Clexane forte 90 mg, 1 vez al día	Fragmin 10.000-12.500, 1 vez al día	0,5 ml cada 12 horas de la jeringa de 0,6	0,5 ml de la jeringa de 0,6 ml, 1 vez al día	7.500 UI al día	0,45 ml de Innohep 0,5 1 vez al día
60-69 Kg	Clexane 60 mg 1 cada 12 horas	Clexane forte 90 mg a Clexane forte 100 mg, 1 vez al día	Fragmin 12.500-15.000, 1 vez al día	0,6 ml cada 12 horas	0,6 ml, 1 vez al día	7.500 UI al día	Innohep 0,5 1 vez al día
70-79 Kg	Clexane 80, 0,7 ml cada 12 horas	Clexane forte 100 mg a Clexane forte 120 mg, 1 vez al día	Fragmin 15.000-18.000, 1 vez al día	0,7 ml cada 12 horas de la jeringa de 0,8	0,7 ml de la jeringa de 0,8 ml, 1 vez al día	10.000 UI al día	0,6 ml de Innohep 0,7 1 vez al día
80-89 Kg	Clexane 80 mg 1 cada 12 horas	Clexane forte 120 mg a Clexane forte 150 mg, 1 vez al día	Fragmin 18.000, 1 vez al día	0,8 ml cada 12 horas	0,8ml, 1 vez al día	10.000 UI al día	Innohep 0,7 1 vez al día
90-99 Kg	Clexane 100 mg, 0,9 ml cada 12 horas	Clexane forte 150 mg (0,9 ml de la jeringa de 1 ml) a Clexane forte 150 mg, 1 vez al día	Fragmin 10.000 cada 12 horas		0,9 ml de la jeringa de 1 ml, 1 vez al día	10.000 UI al día	0,8 ml de Innohep 0,9 1 vez al día
> 100 Kg	Clexane 100 mg, 1 cada 12 horas	Clexane forte 150 mg 1 vez al día	Fragmin 10.000 cada 12 horas		1 ml, 1 vez al día		Innohep 0,9 1 vez al día

14.3. ANTICOAGULANTES ORALES

14.3.1. EDUCACIÓN DEL PACIENTE

Un aspecto importante para evitar las complicaciones del tratamiento con los anticoagulantes orales es la implicación del paciente en la comprensión de su enfermedad y tratamiento y el riesgo que conlleva el defecto o exceso de anticoagulación.

Los aspectos a revisar con el paciente son los siguientes:

- Indicación de los anticoagulantes orales y su duración.
- Horario estricto para la administración de la dosis del fármaco anticoagulante oral.
- Necesidad de un estricto cumplimiento.
- Seguimiento del tratamiento con el INR.
- Factores que pueden interaccionar con los anticoagulantes orales: cambios en la dieta, actividad física, enfermedades concomitantes, ingesta de alcohol.
- Consultar ante el inicio o cese de cualquier medicación.
- Consultar antes de acudir al odontólogo u otra cirugía.
- Consultar ante caídas, heridas o hemorragias.
- Evitar embarazo.

14.3.2. INTERACCIONES DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES Y FÁRMACOS RECOMENDADOS

ANEXO 2. INTERACCIONES DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES Y FARMACOS (Parte 1)				
MEDICAMENTO	AUMENTAN EL EFECTO	DISMINUYEN EL EFECTO	RECOMENDADOS	COMENTARIOS
Antiácidos y antiulcerosos	Cimetidina Antiácidos con Mg	Sucralfato	Ranitidina (dosis menores a 300 mg), famotidina, pantoprazol, almagato, magaldrato, omeprazol a dosis de 20 mg	Administrar el anticoagulante al menos dos horas antes del sucralfato
Analgésicos	Paracetamol (altas dosis)		Paracetamol (< 2 gramos día) dextropropoxifeno, codeína, dihidrocodeína, tramadol, metamizol	
Antiinflamatorios	AINES, salicilatos Celecoxib, Rofecoxib,		Ibuprofeno, nabumetona, diclofenaco, naproxeno	Dar profilaxis de gastropatía por AINES
Antigregantes plaquetarios	Ticlopidina, clopidogrel, dipyridamol			Si es necesario, ajustar dosis del anticoagulante con INR
Antibióticos	Cefalosporinas (cefazolina, cefoxitina, cefoperazona, ceftriaxona) Macrólidos (eritromicina, claritromicina) Quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, moxifloxacino) Isoniacida, Rifampicina Metronidazol, Tetraciclina Neomicina, Clindamicina Sulfamidas y cotrimoxazol		Cefonicid IV Otras cefalosporinas orales de 1ª y 2ª generación Azitromicina, josamicina, roxitromicina, ácido pipemídico, Levofloxacino Ampicilina, amoxicilina, amoxi-clavulánico, cloxacilina, mebendazol	

ANEXO 2. INTERACCIONES DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES Y FARMACOS (Parte 2)

Anti fúngicos	Fluconazol, Itraconazol, ketoconazol, terbinafina, miconazol (incluso tópica)			
Antirretrovirales	Saquinavir	Ritonavir		
Anticonceptivos orales	Pueden producir tanto aumento como disminución	Pueden producir tanto aumento como disminución		
Antiepilépticos		Barbitúricos (fenobarbital) Carbamacepina primidona, fenitoína		
Anti arritmicos	Propafenona, quinidina, amiodarona (efecto tardío)			
Hormonas	Esteroides anabolizantes, danazol, Tiroxina, propiltiouracilo, glucagon		Insulina	
Aparato digestivo	Parafina		Glicerina, agar, loperamida	
Hipolipemiantes	Fibratos (gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato, ciofibrato) , Probuco Estatinas (atorvastatina)	Colestiramina, colestipol	Pravastatina	Administrar el anticoagulante al menos 2 horas antes de la colestiramina o colestipol
Antidepresivos y SNC	Inh. Selectivos Re-captación Serotonina, IMAO, Tricíclicos, clorpromazina	Haloperidol	Citalopram, diazepam, clorazetato, otras benzodicepinas, fluoxetina, mianserina	

ANEXO 2. INTERACCIONES DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES Y FARMACOS (Parte 3)

Inmunosupresores	Mercaptopurina, metotrexate, ciclofosfamida	Azatioprina, corticoides, ciclosporina A	
Antineoplásicos	Tamoxifeno, 5 fluorouracilo	Aminoglutetimida	
Otros	Alopurinol, disulfiram, heparinas, Vitamina E (> 500 mg día), raloxifeno	Resincalcio	Colchicina
Antidiabéticos orales	Todos		
Antihistamínicos			Todos
Antiparkinsonianos			Biperideno, levodopa
Mucolíticos y broncodilatadores			Todos
Cardiovascular	Quinapril		Diltiazem, verapamil, nifedipina, nitritos, atenolol, propranolol, metildopa, prazosina, captopril, enalapril, losartan, digoxina, potasio, diuréticos
Alimentos y plantas medicinales	Gingko, papaya, ajo, jengibre, ginseng, regaliz. Consumo agudo de alcohol	Hipérico, dietas ricas en vegetales de hoja verde, perejil, judía verde, aguacate, hígado de vaca, té verde, brócoli, coles de bruselas... Consumo crónico de alcohol	

14.3.3. MANEJO DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL EN SITUACIONES ESPECIALES

TABLA XX
Manejo del paciente en tratamiento con anticoagulantes orales con INR elevado

SITUACIÓN	MANEJO
INR > rango terapéutico pero < 5,0, sin hemorragia significativa.	Reducir la dosis u omitir la siguiente dosis y reiniciar a una dosis inferior cuando el INR esté en rango; si el INR está sólo ligeramente elevado, la reducción de dosis puede no ser necesaria. (grado 2C)
INR > 5,0 pero < 9,0 sin hemorragia significativa	Omitir la siguiente dosis o las dos siguientes; reiniciar con una dosis inferior cuando el INR esté en rango. También puede omitirse una dosis y dar vitamina K (1 a 2,5 mg oral), especialmente si el paciente es de alto riesgo de sangrado. (grado 2C)
INR > 9,0 sin hemorragia significativa	Suspender el anticoagulante; dar vitamina K (3 a 5 mg oral); controlar el INR; si no se reduce sustancialmente en 24 a 48 h, dar otra dosis de Vitamina K y seguir controlando el INR, hasta rango terapéutico. Reiniciar a una dosis inferior. (grado 2C)
INR > 20; hemorragia grave	Suspender el anticoagulante; dar Vitamina K IV (10 mg, lento), suplementar con plasma fresco congelado o concentrado de protrombina; la vitamina K IV puede repetirse cada 12 horas. (grado 2C)
Hemorragia que amenaza la vida	Suspender el anticoagulante; dar concentrado de complejo pro-trombínico y Vitamina K (10 mg en infusión lenta); repetir si es necesario, según el INR. (grado 2C)

Si la anticoagulación sigue siendo necesaria tras administrar vitamina K, pasar al paciente a heparina hasta que los efectos de la vitamina K hayan revertido y pueda reiniciarse la anticoagulación oral.

TABLA XXI
Manejo de la anticoagulación oral durante los procedimientos invasivos

SITUACIÓN	MANEJO
Bajo riesgo de tromboembolismo	Suspender el anticoagulante oral (4 días antes) para normalizar el INR. Puede iniciarse heparina a baja dosis (profilaxis, por Ej. 5.000 IU SC) y reiniciar posteriormente el anticoagulante (grado 2C)
Riesgo intermedio de tromboembolismo	Suspender el anticoagulante oral (4 días antes) para normalizar el INR. 2 días antes de la cirugía, con el INR normal, dar heparina profiláctica (5.000 IU SC de heparina) o HBPM; en el postoperatorio, seguir con la heparina y reiniciar el anticoagulante oral. (grado 2C)
Alto riesgo de tromboembolismo	Suspender el anticoagulante oral (4 días antes) para normalizar el INR. 2 d antes de la cirugía, con el INR normal, heparinizar a dosis plenas. (HBPM o heparina no fraccionada). La heparina no fraccionada IV debe suspenderse 5 horas antes de la cirugía. La heparina no fraccionada SC debe suspenderse 12 horas antes y la HBPM 12 a 24 horas antes. (grado 2C)
Bajo riesgo de hemorragia	Reducir el anticoagulante oral 4 días antes de la cirugía para INR 1,3 a 1,5 y volver a la dosis previa en el postoperatorio; puede suplementarse si es necesario, con heparina profiláctica. (grado 2C)
Procedimientos dentales	Según el riesgo de sangrado del procedimiento; puede suspenderse el tratamiento (alto riesgo de sangrado) o no (bajo riesgo) (grado 2C) Puede administrarse ácido épsilon amino caproico local sin interrumpir el anticoagulante (grado 2B)

IMPLEMENTACION Y ANALISIS DE DESEMPEÑO

(SUGERENCIAS PARA QUE LA GUIA SE APLIQUE Y LAS EVIDENCIAS DEL DESEMPEÑO):

1. Difundir a nivel nacional (Hospitales de referencia, clínicas periféricas, CAMIP) la elaboración y existencia de la guía de manejo de trombosis venosa profunda.
2. Elaborar afiches dando a conocer los diferentes algoritmos para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de trombosis venosa profunda.
3. Impartir pláticas sobre la existencia de las guías.
4. Proporcionar a cada Hospital y clínica periférica un folio que contenga cada una de las guías y que estas puedan estar disponibles las 24 horas del día, sobre todo en el servicio de emergencia.
5. Capacitar al personal médico y sobre todo al personal de enfermería que queda a cargo de emergencia en las clínicas del interior del país sobre el uso y manejo de las guías.
6. Evaluar de forma periódica el acceso a las guías de manejo y evaluar de forma objetiva, a través de encuestas, el uso de las mismas.
7. Suplir de los métodos diagnósticos y terapéuticos a las Unidades de mayor atención al afiliado de forma que estén disponibles las 24 horas del día.

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS DE ANTICOAGULACION:

Para el uso racional de medicamentos hay que poner en una balanza el riesgo de hemorragia vs el trombótico, hay ciertas contraindicaciones de estos medicamentos las cuales son:

1. Diátesis hemorrágica grave:

Proceso hemorrágico activo (ulcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada).

2. Hipertensión arterial grave no controlada

3. Hemorragia intracraneal reciente

4. Aneurisma intracerebral

Embarazo:

Warfarina Clase X riesgo fetal (FDA)

1º trimestre: hipoplasia nasal, calcificaciones epifisarias, "condroplasia punctata".

2º-3º trimestres: anomalías SNC, hemorragia fetal, muerte intrauterina o neonatal.

Heparina NF: clase C.

Enoxaparina/Fraxiparina: Clase B

REACCIONES ADVERSAS EN GENERAL

- HEMORRAGIA
- HIPERSENSIBILIDAD
- NECROSIS CUTANEA

1. WARFARINA

La Warfarina puede permanecer en el plasma hasta 10 horas con picos entre 8 y 10 horas, se une un 99 % a la albúmina. Sufre metabolismo hepático, con excreción renal de los sub-productos. *Su vida media va desde 20 hasta 60 horas, por lo que su efecto dura algunos días y además tarda algunos días en aparecer (por eso, las dosis de carga pueden ser apropiadas). Las dosis crónicas siempre deben ser individualizadas y ajustadas según la respuesta clínica.*

La forma correcta de medir el efecto de la Warfarina es la utilización del "International Normalized Ratio" (INR, que es igual a la razón entre el TP del paciente y el promedio normal), aunque este cambio paraclínico no necesariamente se correlaciona directamente con cambios clínicos simultáneos (el INR se deriva al aumentar la razón de PT plasmas de pacientes y de controles y control hasta el poder de un Índice Internacional de Sensibilidad -ISI-). El tiempo de protrombina puede ser también una forma aceptable de monitoreo. Aparentemente, las formas genéricas de Warfarina son tan aceptables como los productos de marca registrada. Como la variabilidad de la Warfarina es extrema por múltiples factores (edad, sexo, dieta medicamentos, etc.), el monitoreo es no solo conveniente, sino esencial.

La complicación más común del uso de Warfarina es el sangramiento, que ocurre en 6 a 39 % de los pacientes cada año. La resistencia a la Warfarina no es infrecuente y generalmente se relaciona con el consumo de dosis importantes de vitamina K. Además, debe destacarse su amplia capacidad de interacción farmacológica, que incluye, entre otros muchos, a la aspirina y a los AINEs en general, así como las penicilinas (sobre todo a dosis altas), el Moxalatam, y diversos anticonvulsivantes. Además puede haber interacción con el alcohol y el cigarrillo.

Efectos adversos como: ALOPECIA y EMBRIOPATIA.

Por su mecanismo de acción, la Warfarina tiene a tener más efecto sobre la vía intrínseca de la coagulación.

2. HEPARINA

Usualmente se administra intravenosamente, pero puede administrarse por vía subcutánea para tratamientos crónicos. Normalmente su efecto se monitorea por la prolongación del tiempo de Tromboplastina parcial (el monitoreo frecuente es importante, pues la heparina tiene un índice terapéutico muy estrecho y gran variabilidad individual). Las limitaciones farmacocinéticas de la heparina parecen depender de factores como unión independiente de antitrombina a proteínas del plasma o liberadas por las plaquetas o el endotelio. Heparinas de bajo peso molecular

En la actualidad se dispone de heparinas de bajo peso molecular ("fragmentos de heparina"; de 1.000 a 10.000 Dalton, aunque es más común el rango de 1.000 a 10.000 Da.

Estas heparinas de bajo peso molecular podrían ser administradas por vía subcutánea para reemplazar a la heparina convencional. Hay cierta controversia acerca de la bioequivalencia de estos agentes, pues contienen cantidades diversas de carbohidratos. Entre estos agentes se encuentran la Enoxaparina, la dalteparina, la tinzaparina la ardeparina, la reviparina, la nadroparina, la Certoparina y la tinzaparina (todos con farmacología semejante) y su mecanismo de acción anticoagulante principal es la de alterar la función de los factores Xa y IIa.

Como puede observarse, tanto la heparina como sus análogos son capaces de afectar en particular la vía extrínseca de la coagulación.

Reacciones Adversas:

Aparte de las posibles manifestaciones de sangrado (que si son excesivas pueden revertirse con administración lenta de Protamina), existen otras manifestaciones de posible toxicidad, por ejemplo, puede ocurrir osteoporosis y/o neutropenia ante el uso muy prolongado de heparina o de sus análogos. También se ha reportado el síndrome HIT (Trombocitopenia inducida por heparina), que está mediado por anticuerpos y que afecta principalmente el número de plaquetas, aunque también puede haber trombosis y lesiones de piel en los sitios de inyección; este síndrome podría ser agravado por Warfarina. Algunos pacientes resultan ser más resistentes a la heparina que otros, quizás por déficit de Antitrombina, aumento de la depuración hepática, aumento de la unión a proteínas, aumento del factor VIII, uso de aprotinina y uso de nitroglicerina, entre otros.

3. DIPIRIDAMOL:

El Dipiridamol inhibe la fosfodiesterasa que degrada al AMPc, por lo que este mediador es ahora capaz de alcanzar concentraciones suficientes para ejercer un efecto antitrombótico. Como mecanismos secundarios, el Dipiridamol también inhibe la captación de adenosina por la plaqueta (y ciertas células vasculares), por lo que la adenosina esta se acumula en la plaqueta, favoreciendo la síntesis de AMPc; además, también podría ser capaz de estimular la liberación de prostaciclina e inhibir la formación de tromboxan A₂. Su vida media es de unas diez horas.

Aunque su efecto anticoagulante es claro, el resto de los agentes no se combina bien con este fármaco, con excepción de la Warfarina.

4. TICLOPIDINA/CLOPRIDOGELO:

La Ticlopidina bloquea los receptores plaquetarios para fibrinógeno, impidiendo la interacción del mismo con el factor de von Willebrand. Su efecto primario en la función plaquetaria es la de inhibir el ADP que produce agregación y además prevenir la expresión del receptor de fibrinógeno. La Ticlopidina también modifica la respuesta de las plaquetas a otros proagregantes (araquidonato, colágeno, adrenalina, etc.). Estos fármacos tienen bajo índice terapéutico estrecho y gran variabilidad individual). En este grupo hay múltiples agentes nuevos, que son el DX-9065a, el 4 DPC 906, la proteína C activada o no y la trombomodulina soluble. Al igual que pasa con los agentes inhibidores de la iniciación de la coagulación, estos agentes se encuentran al comienzo de su estudio. El Clopidrogel es muy semejante, con la diferencia de que el hidrógeno señalado en la figura está sustituido con el grupo CCO₂H₃.

Dado que se ha comprobado que la tasa de muerte por sangramiento mayor es alta entre pacientes con bajos niveles de proteína C, en la actualidad hay varios agentes en prueba para administrarla y/o activarla. Otros agentes incluyen la trombomodulina soluble y los inhibidores de la formación de fibrina.

5. TRIGLEDINA:

Se trata de un péptido derivado de *Haementeria ghilanti*, y es un inhibidor específico del factor XIIIa de la coagulación, es decir, que impide que un coágulo en formación se establezca.

OTROS EFECTOS CLÍNICOS DE LOS ANTICOAGULANTES:

Aparte del efecto antitrombótico (prevención del Tromboembolismo venoso, por ejemplo) que se busca con estos agentes, la anticoagulación puede ser de beneficio en las siguientes entidades:

- Fibrilación auricular no reumática
- Fibrilación auricular paroxística
- Fibrilación que requiera de cardioversión
- Síndromes coronarios inestables
- Profilaxis tras infarto de miocardio
- Insuficiencia Cardíaca
- Enfermedades valvulares

HEMORRAGIA POR ANTICOAGULANTES

TRATAMIENTO:

- **SUSPENDER EL MEDICAMENTO CAUSANTE**

- **PLASMA FRESCO CONGELADO 15ml/k**

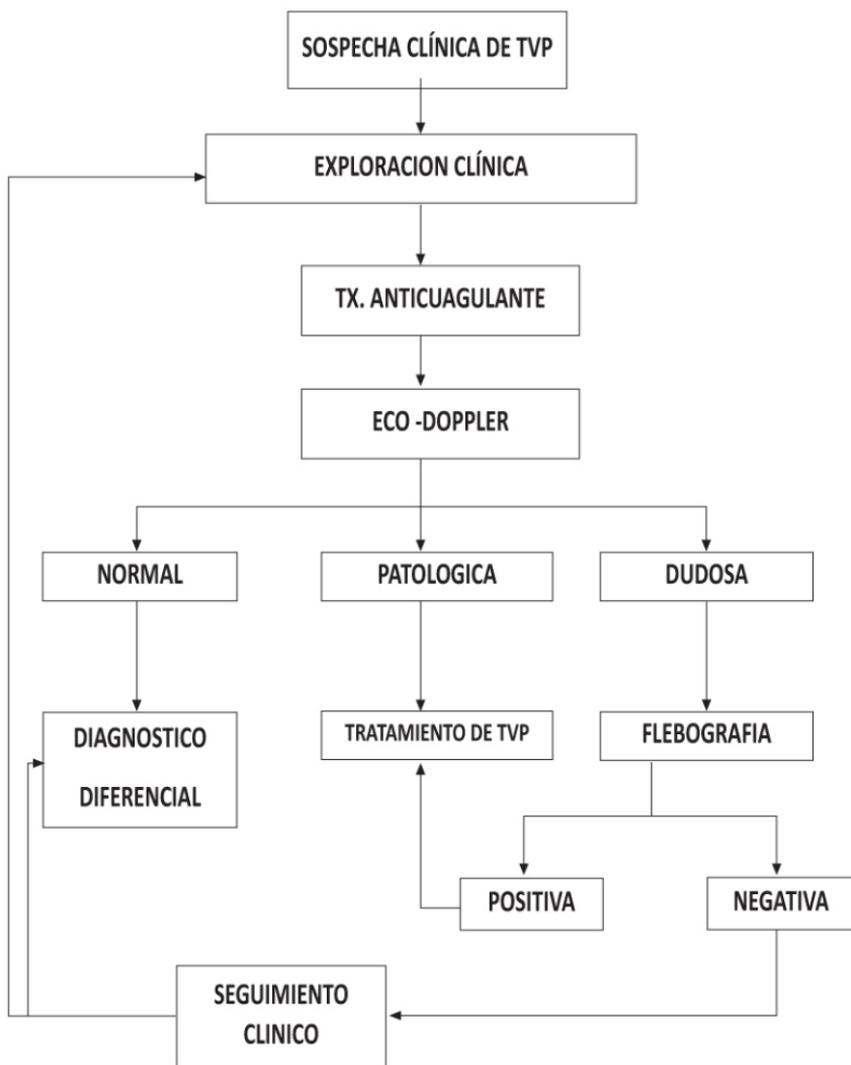
- **HEPARINA: SULFATO PROTAMINA I.V.** Lenta!!

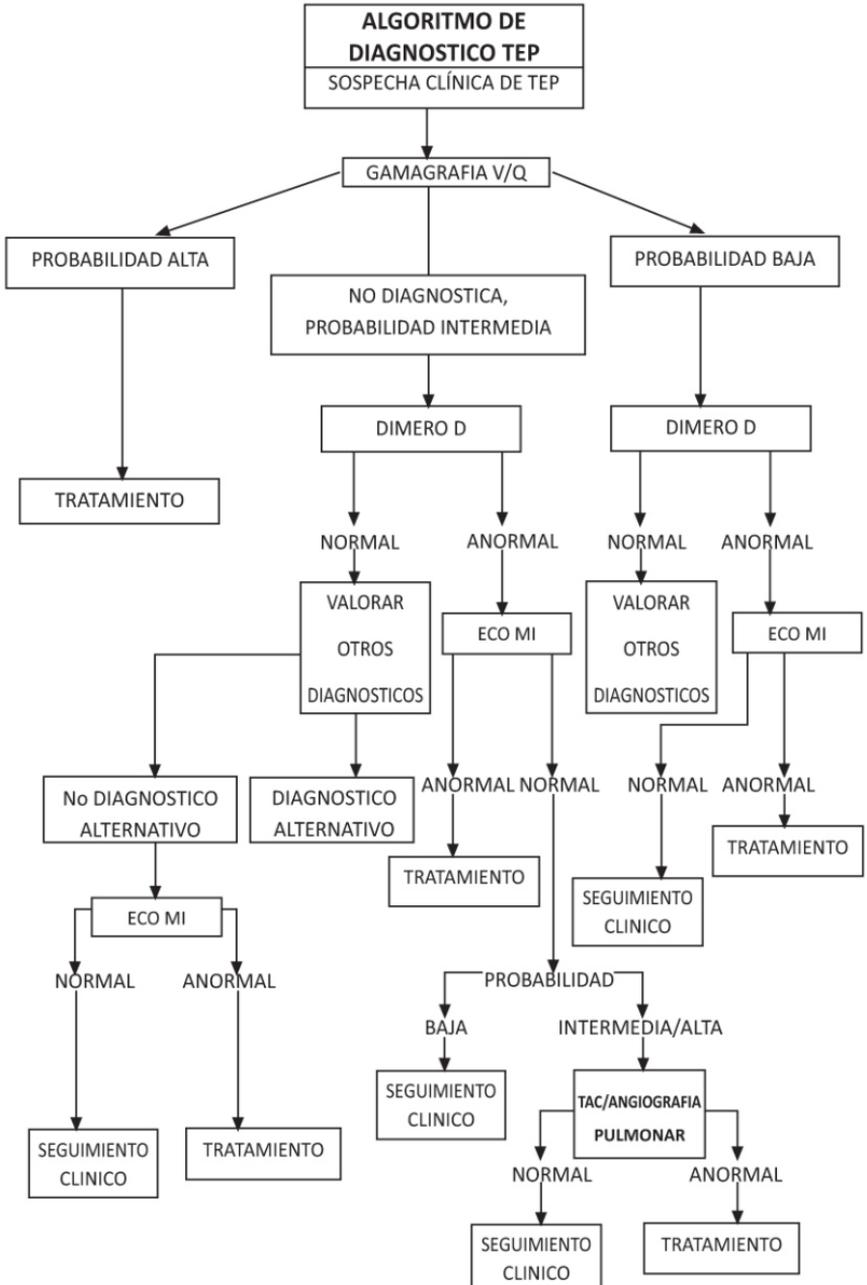
1mg antagoniza 1mg (100UI) HNF por 2hs.

Administrar entre 50 y 33% de la dosis/hora de HNF.

- **WARFARINA: FITOMENADIONA (Vitamina K) 5-10mg i. v**

ALGORITMO DE DIAGNOSTICO DE TVP EN MIEMBROS SUPERIORES E INFERIORES





molecular (HBPM) proceden de la fragmentación de la heparina convencional por distintos métodos (el más común es la despolimerización por ácido nitroso) lo que hace que entre ellas existan diferencias en cuanto a pesomolecular, su estructura y otras propiedades farmacológicas, contando solo con un pentasacárido de 1700 Daltons en su estructura el que es esencial para su efecto anticoagulante.

- **Warfarina:** La Cumarina es un medicamento anticoagulante que se administra oralmente, y muy rara vez por inyección. Se emplea para la profilaxis de la trombosis y la embolia en muchos desórdenes. Anticoagulante derivado cumarínico, inhibe la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (factor II, VII, IX, y X) y de las proteínas anticoagulantes c y s. Se administra por vía oral. Este medicamento no deberá ser administrado a embarazadas ya que cruza la barrera placentaria. Su antídoto es la vitamina K.
- **Trombofilia:** una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales, de modo que la tendencia a la trombosis es una situación compleja causada por la interacción de múltiples genes entre sí, y de éstos con el ambiente. Al menos dos familiares de primer grado deben tener TVP para considerar una posible trombofilia familiar. Los defectos encontrados hasta la actualidad sólo explican una parte de los casos de trombofilia hereditaria. Las deficiencias de proteína C, proteína S y AT-III tienen un alto riesgo relativo pero una baja prevalencia, mientras que la resistencia a la proteína C activada (Factor V Leiden), los altos niveles de factor VIII y la hiperhomocistinemia tiene una alta prevalencia en población general y menor riesgo trombótico.
- **Síndrome post trombótico :** El síndrome posttrombótico se debe a la hipertensión venosa que se produce como consecuencia de la lesión de las válvulas, que se tornan incompetentes, por ejemplo luego de una trombosis venosa profunda. La recanalización y la destrucción de las válvulas produce una disfunción del mecanismo de bombeo muscular que aumenta la presión en las venas profundas de la pantorrilla. Esta presión elevada ocasiona una incompetencia progresiva de las válvulas de las venas perforantes de la pierna y, cuando esto ocurre, el flujo de sangre es directamente dirigido hacia sistema venoso superficial durante la contracción muscular, ocasionando edema, lesiones en los tejidos subcutáneos y, en su forma más grave, ulceración de origen venoso. Desde ya lo que primero se afecta es la microcirculación.
- **Tiempo Parcial de Tromboplastina:** es un examen que mide la capacidad de la sangre para coagular, específicamente la vía intrínseca (que implica al factor IX y cofactores) y la vía común (factores X y II, y cofactores) de la coagulación. Está enfocado en

un paso específico del proceso de coagulación. Además de detectar anomalías de la coagulación, el TPT se usa también para controlar el efecto del tratamiento con heparina, uno de los anticoagulantes más utilizados. Se usa conjuntamente con el tiempo de protrombina (PT), que mide la vía extrínseca (que implica al factor VII y el factor tisular).

- **Tiempo de Protrombina:** son pruebas de laboratorio que evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. Se usan para determinar la tendencia de la sangre a coagularse ante la presencia de posibles trastornos de la coagulación como en la insuficiencia hepática, la deficiencia de vitamina K o cuando el individuo recibe fármacos anticoagulantes como la Warfarina.
- **Internacional Normalizado:** el resultado obtenido en la prueba del tiempo de protrombina (TP) se expresa como un cociente (tiempo de coagulación del plasma del paciente frente al tiempo de coagulación del plasma de control); se aplica un factor de corrección (índice internacional de sensibilidad) al cociente dependiente de la sensibilidad de los diferentes reactivos comerciales.
- **Tiempo de Protrombina:** son pruebas de laboratorio que evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. Se usan para determinar la tendencia de la sangre a coagularse ante la presencia de posibles trastornos de la coagulación como en la insuficiencia hepática, la deficiencia de vitamina K o cuando el individuo recibe fármacos anticoagulantes como la Warfarina.
- **Tiempo de Protrombina:** son pruebas de laboratorio que evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. Se usan para determinar la tendencia de la sangre a coagularse ante la presencia de posibles trastornos de la coagulación como en la insuficiencia hepática, la deficiencia de vitamina K o cuando el individuo recibe fármacos anticoagulantes como la Warfarina.
- **Internacional Normalizado:** el resultado obtenido en la prueba del tiempo de protrombina (TP) se expresa como un cociente (tiempo de coagulación del Activador Tisular del Plasminógeno es una proteína proteolítica implicada en la disolución de coágulos de sangre. Específicamente, es una serina proteasa que se encuentra en las células endoteliales, las células que recubren el interior de los vasos sanguíneos. Como una enzima, cataliza la conversión de Plasminógeno a plasmina, que es la enzima principal para la disolución de coágulos de sangre. El t-PA es empleado en medicina para el tratamiento del ictus o isquemia cerebral provocado por un coágulo de sangre. La t-Pa es segregado por el endotelio vascular después de sufrir una lesión y su función es activar el Plasminógeno transformándolo en plasmina.
- **Tiempo de Protrombina:** son pruebas de laboratorio que evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. Se

usan para determinar la tendencia de la sangre a coagularse ante la presencia de posibles trastornos de la coagulación como en la insuficiencia hepática, la deficiencia de vitamina K o cuando el individuo recibe fármacos anticoagulantes como la Warfarina.

- Internacional Normalizado: el resultado obtenido en la prueba del tiempo de protrombina (TP) se expresa como un cociente (tiempo de coagulación del Trombolisis: la disolución de un trombo mediante un fármaco
- Tiempo de Protrombina: son pruebas de laboratorio que evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. Se usan para determinar la tendencia de la sangre a coagularse ante la presencia de posibles trastornos de la coagulación como en la insuficiencia hepática, la deficiencia de vitamina K o cuando el individuo recibe fármacos anticoagulantes como la Warfarina.
- Internacional Normalizado: el resultado obtenido en la prueba del tiempo de protrombina (TP) se expresa como un cociente (tiempo de coagulación del Heparinización: Se utiliza como Profiláctico y Tratamiento de los procesos tromboembólicos. No deshace los trombos o coágulos de fibrina, por lo tanto no es una medicación exclusiva para tal fin. El umbral medio terapéutico en sangre se mantiene entre dos tres horas cuando se pone en bolo.

ABREVIATURAS:

T.V.P	Trombosis Venosa Profunda
T.E.P	Trombo Embolismo Pulmonar
U.S.G	Ultra Sonografía
I.N.R	Índice Internacional Normalizado
T.P	Tiempo de Protrombina
T.P.T	Tiempo Parcial de Tromboplastina
F.V.C	Filtro de Vena Cava
H.B.P.M	Heparinas de Bajo Peso Molecular
T.A.C	Tomografía Axial Computarizada
I.g.G	Inmuno Globulina G
I.g.M	Inmuno Globulina M
FVIII	Factor de Coagulación VIII
H.T.A	Hipertensión Arterial
t.P.A	Activador Tisular del Plasminógeno

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. LENSING AW; PRANDONI P; PRINS MH; BÜLLER HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 479-485
2. NORDSTÖM M, LINDBLÄD B, BERGQVIST D, KJELLSTRÖM T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-160
3. ANDERSON FA, WHEELER HB, GOLDBERG RJ ET AL. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938
4. COGO A, BERNARDI E, PRANDONI P, GIROLAMI B, NOVENTA F, SIMIONI P, GIROLAMI A. Acquired risk factors for deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 164-168.
5. ANDERSON FA JR, WHEELER HB, GOLDBERG RJ, HOSMER DW, FORCIER A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1660-1664
6. SAMANA MM, COHEN AT, DARMON JY, ET AL. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acute ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Eng J Med* 1999; 341:793-800
7. GINSBERG JS, WELLS PS, BRILL-EDWARDS P, DONOVAN D, MOFFATT K, JOHNSTON M, STEVENS P, HIRSH J. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685-3691
8. SAMANA MM, GEROTZIAFAS G, CONARD J, HORELLOU MH, ELALAMY I. Clinical aspects and laboratory problems in hereditary thrombophilia. *Haemostasis* 1999; 29:76-99
9. BLACK M.D, FRENCH G.J, RASULINI P, BOUCHARD A.C. Upper extremity deep venous thrombosis: underdiagnosed and potentially lethal. *Chest* 1993; 103: 1887-1890.
10. SPENCE LD, GIRONTA MG, MALDE HM, MICKOLICK CH T, GEISENGER MA, DOLMATCH BL. Acute upper extremity deep venous thrombosis: safety and effectiveness of superior vena caval filters. *Radiology* 1999; 210: 53-58.
11. MONREAL M, LAFOZ E, RUIZ J, VALLS E, ALASTRUE A. Upper-extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a prospective study. *Chest* 1991; 99: 280-283.

12. HINGORANI A, ASCHER E, LORENSON E, DE PIPO P, SALLES-CUNHA S, SCHEINMAN M, YORKOVICH W, HANSON J. Upper extremity deep venous and its impact on morbidity and mortality rates in a hospital-based population. *J Vasc Surg* 1997; 26: 853-860.
13. PRANDONI P, BERNARDI E. Upper extremity deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 222-226. 71
14. LUCIANI A, CLEMENT O, HALIMI P, GOUDOT D, PORTIER F, BASSOT V, LUCIANI JA, AVAN P, FRIJA G, BONFILS P. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer. Patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology* 2001; 220: 655-660.
15. SAKAKIBARA Y, SHIGETA O, ISHIKAWA Y, JIKUYA T, ONIZUKA M, MITSUI T. Upper extremity vein thrombosis: etiologic categories, precipitating causes, and management. *Angiology* 1999; 50: 547-553.
16. HERÓN E, LOZINGUEZ O, ALHENC-GELAS M, EMMERICH J, FIESSINGER JN. Hipercoagulable states in primary upper- extremity deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 382-386.
17. ZELL L, KINDERMANN W, MARSCHALL F, SCHEFFLER P, GROSS J, BUCHTER A, ET AL. Paget- Schroetter Syndrome in sports activities. Case study and literature review. *Angiology* 2001; 53: 337-342.
18. RUTHERFORD R. Primary subclavian-axillary vein thrombosis: the relative roles of thrombolysis, percutaneous angioplastic, stents, and surgery. *Seminars in vascular Surgery* 1998; 11: 91-95.
19. BURIHAN E, DE FIGUEIREDO LF, FRANCISCO JUNIOR J, MIRANDA JUNIOR J. Upperextremity deep venous thrombosis: analysis of 52 cases. *Cardiovasc Surg* 1993; 1: 19-22.
20. JERRY O. CIOCON, DAISY GALINDO-CIOCON. Arm edema, subclavian thrombosis, and pacemakers. A case report. *Angiology* 1998; 49: 315-319.
21. HILL SL, BERRY RE. Subclavian vein thrombosis: a continuing challenge. *Surgery* 1990; 108: 1-9.
22. HINGORANI A, ASCHER E, HANSON J. Upper extremity deep venous thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 222-226.
23. MONREAL M, RAVENTOS A, LERMA R, RUÍZ J, LAFOZ E, ALASTRUE A, LLAMAZARES SF. Pulmonary embolism in patients with upper extremity DVT associated to venous central lines: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 72: 548-550.

24. GRASSI CJ, POLKA JF. Axilar and subclavian venous thrombosis follow-up evaluation with color Doppler flow US and venography. *Radiology* 1990; 175: 651-654.
25. MUSTAFA SO, RATHBUN SW, WHITSETT TL, RASKOB GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 401-404.
26. PRANDONI P, POLISTENA P, BERNARDI E, COGO A, CASARA D, VERLATO F, ET AL. Upper extremity deep vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; 157: 57-62.
27. JOFFE HV, GOLHABER SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis. *Circulation* 2002; 106: 1874-1880.
28. LECLERC JC; ILLESCAS F, JARZEM P: Diagnosis of deep vein thrombosis; in Leclerc JR (ed): *Venous thromboembolic disorders*. Malvern, Lea & Febiger, 1991, pp 176-228.
29. ERDMAN WA, JAYSON HT, REDMAN HC, MILLER GL, PARKEY RW, PESHOCK RW. Deep venous thrombosis of MR imaging in the diagnosis. *Radiology* 1990; 174: 425-431.
30. WILSON JJ, ZAHN CA, NEWMAN H. Fibrinolytic therapy for idiopathic subclavianaxillary vein thrombosis. *Am J Surg* 1990; 159:208-210.
31. FRANCIS CW, MARDER VJ. Fibrinolytic therapy for venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 34: 193-204.
32. ROCHESTER JR, BEARD JD. Acute management of subclavian vein thrombosis. *British Journal of Surgery* 1995; 82: 433-434.
33. DONAYRE CE, WHITE GH, MEHRINGER SM, WILSON SE. Pathogenesis determine late morbidity of axillo-subclavian vein thrombosis. *Am J Surg* 1986; 152: 179-184.
34. CAMPBELL CB, CHANDLER JG, TEGTMEYER CJ, BERNSTEIN EF. Axillary, subclavian, and brachiocephalic vein obstruction. *Surgery* 1977; 82: 816-826.
35. WELLS PS, GINSBERG JS, ANDERSON DR, KEARON C, GENT M, TURPIE AG ET AL. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
36. CAMPO JC, HERNÁNDEZ MJ, ANTA M, SARO G, OLMOS JM, RIANCHO JA. Concordancia con el diagnóstico clínico de la tromboembolia pulmonar. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 121-124

37. PLOPED INVESTIGATORS. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759
38. SMITH JC, GREER NL. ICSI Technology Assessment Report. D-Dimer testing for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. January, 2003. www.icsi.org
39. STEIN PD, C ATHANASOULIS, ALAVIS A, ET AL. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-469.
40. MAYO JR, REMY-JARDIN NL, MULLER ET AL. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-452.
41. ROCHA E, PANIZO C, LECUMBERRI R. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin* 2000; 115: 224-235
42. BATES SM, HIRSH J. Treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999;82: 870-877
43. HULL R, DELMORE T, GENTON E ET AL. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 855-858.
44. HULL R, HIRSH J, JAY R ET AL. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-1681.
45. SCHULMAN S; GRANQVIST S; HOLMSTRÖM M; CARLSSON A; LINDMARKER P; NICOL P; EKLUND SG; NORDLANDER S; LÄRFARS G; LEIJD B; LINDER O; LOOGNA E. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336: 393-398
46. SCHULMAN S; RHEDIN AS; LINDMARKER P; CARLSSON A; LÄRFARS G; NICOL P; LOOGNA E; SVENSSON E; LJUNGBERG B; WALTER H. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-1665
47. SCHULMAN S. OPTIMAL duration of oral anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 1997; 78: 693-698
48. LEVINE MN; HIRSH J; GENT M; TURPIE AG; WEITZ J; GINSBERG J; GEERTS W; LECLERC J; NEEMEH J; POWERS P; ET AL. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 606-611 73

49. CLIVE KEARON MB, GENT M, HIRSH J ET AL. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1999; 340: 901-907
50. HIRSH J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Eng J Med* 1995; 332: 1710-1711
51. SCHAFER AI. Venous thrombosis as a chronic disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 955-956.
52. LANDEFELD CS, ROSENBLATT MW, GOLDMAN L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relationship to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 1989; 87: 153-159.
53. LANDEFELD CS, GOLDMAN L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors know at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-152
54. KAKKAR VV, LAWRENCE D. Hemodynamic and clinical assessment after therapy for acute deep vein thrombosis. A prospective study. *Am J Surg* 1985; 150: 54-63
55. LEVINE MN. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism. Complications and contraindications. *Clin Chest Med* 1995; 16: 321-328.
56. ARCASOY SM, KREIT JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. *Chest* 1999; 115: 1695-1707
57. GOLDHABER SZ. Thrombolysis in pulmonary embolism: a debatable indication. *Thromb Haermost* 2001; 50: 444-451
58. DECOUSUS H, LEIZOROVICS A, PARENT F ET AL. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338:409-415.
59. BECKER DM, PHILBRICK JT, SELBY JB. Inferior vena cava filters: indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1985-1994.
60. DUNN AS, COLLER B. Outpatient treatment of deep vein thrombosis: translating clinical trials into practice. *Am J Med* 1999; 106: 660-669
61. YUSEN RD, HARADEN BM, CAGE BF, ET AL. Criteria for outpatient management of proximal lower extremity deep venous thrombosis. *Chest* 1999; 115: 115; 972-979
62. GINSBERG JS, Thromboemboism and pregnancy. *Thromb Haemostasis* 1999; 82: 620.
63. TOGLIA MR, WEG JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Eng J Med* 1996; 335: 108.

64. GREINACHER A. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemostasis* 1999; 82: 457-467
65. MONREAL M, PRANDONI P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1999; 25:131-136
66. PRINS MH, LENSING AWA, HIRSH J. Idiopathic deep venous thrombosis. Is a search for malignant disease justified? *Arch Intern Med* 1994; 154: 1310-1312.
67. PRANDONI P, LENSING AWA, BÜLLER HR ET AL. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic malignant disease. *N Eng J Med* 1992; 327: 1128-1133
68. MONREAL M, LAFOZ E, CASALS A, ET AL. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991; 67: 541-545.
69. PRINS MH, ROHAN HETTIARACHCHI RJK, LENSING WA, HIRSH J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb and Haemostasis* 1997; 78: 121-125
70. CORNUZ J, PEARSON SD, CREAGER MA, COOK EF, GOLDMAN L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Int Med* 1996; 125: 785-93
71. FALANGA A, LEVINE MN, CONSONNI R ET AL. The effect of very low dose warfarin on markers of hypercoagulation in metastatic breast cancer: results from a randomized trial. *Thromb haemost* 1998; 79: 23-27
72. LEE AYY ET AL. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-153
73. PRANDONI P, LENSING AWA, COGO A ET AL. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7
74. BRANDJES DPM, BÜLLER HR, HEIJBOER H ET AL. Randomised trial of the effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759-762.
75. VILLALTA S, BAGATELLA P, PICCIOLI A, LENSING AWA, PRINS MH, PRANDONI P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome [abstract]. *Hemostasis*. 1994;24:158A.

76. LOZANO F, JIMENÉZ-COSSÍO JA, ULLOA J, GRUPO RELIEF. La insuficiencia venosa crónica en España. Estudio epidemiológico RELIEF. *Angiología* 2001; 53: 5-16.
77. RASCHKE RA, REILY BM, GUIDRY JR, FONTANA JR SRINIVAS S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standrd care nomogram". *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-881
78. ROCHA E, PÁRAMO JA, SARRÁ J. Heparinas de bajo peso molecular. *Med Clin* 1993; 100:620-627.
79. Drug interactions with oral anticoagulants. *Drugs Ther Perspect* 1994; 4:13-16.
80. FREEDMAN MD ET AL. Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants. *Drug Saf* 1994; 10:381-394.
81. WELLS PS ET AL. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 21:676-683.
82. HARDER S ET AL. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30:416-444.
83. ANSELL JE. Oral anticoagulant therapy-50 years later. *Arch Intern Med* 1993; 153:586-596.
84. FREEDMAN MD. Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:196-209.
85. Drugdex "information system. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (expedition data March 31, 1999). Drug evaluation monograph of warfarin.
86. Martindale: the complete drug reference. 32 ed. Massachussetts: Pharmaceutical Press, 1999.
87. Anticoagulantes orales. The pharmaceutical letter. 1999: Lib.I; n.º 2
88. Interacciones de los anticoagulantes orales. *Boletín Terapéutico Andaluz*. 1996; 12 nº 4
89. Interacciones de los anticoagulantes orales. *INFAC*. 2002; 10 (6).
90. MARTÍN SUAREZ A, ATENCIO D, MÉNDEZ ESTEBAN ME, MARTÍNEZ, LANAO J. Interacciones de importancia clínica con acenocumarol y otros derivados cumarínicos. *Aten Farm* 1999; 1:550-561.
91. MYERS SP. Interactions between complementary medicines and warfarin. *Aust Prescr* 2002;25:54-56

