



TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

11

INTRODUCCIÓN

La forma de presentación más común de la enfermedad tromboembólica venosa (eTEV), comprende la **trombosis venosa profunda** (TVP) y la **embolia pulmonar** (TEP). La TVP se subdivide en proximal (vena poplítea, femoral e ilíaca) y distal (plexo sóleo en pantorrilla), según la localización con respecto a la válvula poplítea. La localización proximal se asocia a enfermedades graves y peor pronóstico. Más del 90% de los casos de TEP son secundarios a émbolos provenientes de las venas proximales de los MMII. El diagnóstico de TVP suscita otro asunto clínico de relevancia, la **hipercoagulabilidad** (congénita o adquirida) y la **variación anatómica en el retorno venoso**.

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia estimada de eTEV en personas mayores de 45 años es de 1.92 por cada 1000 personas/año, siendo más frecuente en hombres e incrementándose el riesgo con la edad. Se considera que esta entidad se encuentra asociada a más de una enfermedad subyacente, incluyéndose cáncer, hospitalización, cirugía y trauma. En el grupo de los pacientes hospitalizados, los factores de riesgo independiente para eTEV son: presencia de enfermedad aguda infecciosa, edad > 75 años, cáncer e historia previa de eTEV.

TRIADA DE VIRCHOW

Representa la principal teoría que define la patogenia de la eTEV, la cual propone que este proceso es producto de: éstasis en el flujo sanguíneo, injuria endotelial e hipercoagulabilidad.

Al menos un factor de riesgo puede ser indentificado en más del 80% de los pacientes con trombosis venosa e inclusive, más de 1 factor de riesgo participa en el mismo paciente.

APROXIMACION INICIAL

Los factores de riesgo deben ser considerados para todos los pacientes e incluyen (tabla 1):

- I. Historia de inmovilización u hospitalización prolongada
- II. Cirugía reciente
- III. Obesidad
- IV. eTEV previo
- V. Traumatismo en MMII
- VI. Cáncer
- VII. Anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal
- VIII. Embarazo o puerperio
- IX. ACV



Mientras que la TVP de miembro superior es menos común que la de miembro inferior, ambas presentan algunos factores de riesgo en común. En un estudio que incluyó 512 pacientes con TVP de miembro superior con o sin TEP, 45% tenían catéter de vía central y 38% cáncer.

En cuanto al examen físico, sólo la asimetría en MMII se considera de valor potencial para presumir el diagnóstico de TVP y su ausencia para descartarlo.

La eTEV puede ser la primera manifestación de enfermedad maligna subyacente, siendo necesario el tacto rectal y examen oculto de materia fecal, además de la evaluación ginecológica en mujeres para descartar la presencia de tumor. Sin embargo, el estudio exhaustivo de rutina para un cáncer oculto no resulta correcto ni costo efectivo en pacientes con primer episodio de eTEV. El diagnóstico de éste desorden previo al cáncer, según un reporte en 250 pacientes con diagnóstico de TVP sintomática y seguimiento durante 2 años, presentó una frecuencia del 3.3%, incrementándose en aquellos con trombosis venosa recurrente.

El riesgo de trombosis es elevado en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, especialmente ortopedia, cirugía vascular mayor, neurocirugía y cirugía oncológica. Los factores de riesgo en este grupo incluyen edad avanzada, TVP/TEP previo, la coexistencia de cáncer u otra comorbilidad, trombofilia y tiempo de cirugía, anestesia e inmovilización prolongada. Sin la indicación de profilaxis, existe un alto riesgo de eTEV.

El trauma mayor en MMII incrementa el riesgo de eTEV en pacientes con fractura de fémur, tibia y/o pelvis, así como la injuria en columna vertebral.

La evaluación inicial del laboratorio incluye hemograma, coagulograma, función renal y análisis de orina. En hombres mayores de 50 años, es de buena práctica clínica solicitar PSA.

DIAGNOSTICO DE TVP

Visión general. En la mayoría de los casos, la **ultrasonografía doppler (USD)** es el **método no invasivo de elección** para el diagnóstico del **primer episodio de TVP** (algoritmo 1). La falta de compresión de la vena por USD presenta una alta sensibilidad (> 95%) y especificidad (>95%) para TVP proximal.

El diagnóstico se establece con un resultado positivo del estudio no invasivo, siendo el VPP de la USD del 94%. Si el estudio inicial es negativo y la sospecha clínica de TVP es alta, se debe repetir el estudio a los 5 o 7 días; si se dispone de dímero-D y su resultado es negativo, se descarta TVP y se evita la necesidad del control a la semana. La venografía se utiliza cuando el estudio no invasivo fue realizado en forma inadecuada o bien presenta resultado inconcluso en aquellos pacientes con alta sospecha clínica. Como ejemplo, la USD no detecta trombo aislado en la vena ilíaca.

Un dímero-D con resultado negativo resulta insuficiente para descartar TVP como único examen en la población con alto riesgo y no todos los ensayos son válidos. Sin embargo, un dímero-D con resultado < 500 ng/mL por ELISA junto a una baja probabilidad clínica o estudio no invasivo puede resultar útil para descartar TVP (VPN del 96%).

Además, el hallazgo en forma aislada de un dímero-D positivo es insuficiente para establecer el diagnóstico de eTEV, ya que no es específico y se encuentra presente en pacientes hospitalizados (especialmente con edad avanzada), cáncer, cirugía reciente e inclusive segundo y tercer trimestre de embarazo normal. (léase tabla 4).

La máxima sensibilidad del dímero-D para descartar TVP/TEP se observa con la técnica ELISA (estimada en 95%) y un resultado negativo mediante esta técnica es tan útil desde un punto de vista diagnóstico como lo es la angioTC o la USD. Sin embargo, carece de especificidad para ayudar a incrementar la certeza diagnóstica de eTEV.



Probabilidad Pretest. La USD y el dímero-D para TVP resultan útiles cuando se los combina con la probabilidad clínica o pre-test de padecer dicha patología. El **score de Wells modificado** es el más utilizado. Los pacientes con baja probabilidad clínica (0-1 punto) presentan un valor VPN promedio de 96% (rango: 87-100 %), indicando la utilidad de este score para descartar TVP, incrementándose al 99% (rango: 96-100 %) si se lo asocia a un dímero-D con resultado negativo. El VPP para TVP excepcionalmente supera el 75% en aquellos pacientes con alta probabilidad clínica (2 puntos o más), deduciéndose que no es lo suficientemente útil para aquellos pacientes que padecen TVP. **Aquellos pacientes con TVP previa, les corresponde un punto adicional.**

Aquellos pacientes con **baja probabilidad** según el Score de Wells modificado y **dímero-D negativo**, presentan pocas chances de padecer TVP y no es necesario mayor evaluación.

La **alta probabilidad clínica** indica la necesidad de someter al paciente a **estudios no invasivos**. La USD es el método de elección para el diagnóstico de aquellos pacientes con sospecha de primer episodio de TVP.

El algoritmo diagnóstico utilizado para TVP según el score de Wells se muestra en la figura algoritmo 1.

TVP recurrente. La **pletismografía por impedancia** es el **estudio de elección** en pacientes con sospecha de **TVP recurrente**. Una ventaja con respecto a la USD es la rápida normalización luego del primer episodio de TVP, inclusive a los 3 meses de hecho el diagnóstico. Dicho fenómeno es más raro con USD, presentando períodos más prolongados (12 meses o más) con iguales tasas de recuperación. En la actualidad, la falta de personal calificado y el equipamiento necesario asociado a una mayor disponibilidad de la USD, hacen a este método el más utilizado. Se ha sugerido que aquellos pacientes que presentan falta de compresión de una vena previamente sana o incremento en el diámetro de la vena > 4 mm, debe considerarse la recurrencia de la TVP. También, el dímero-D con resultado negativo ayudaría a descartar la recurrencia. La RMN podría reemplazar a la pletismografía por impedancia, donde la señal emitida por el coágulo varía según el tiempo de evolución.

Según algunos autores, los siguientes podrían ser considerados como posibles factores de alto riesgo de recurrencia: duración del tratamiento anticoagulante, localización iliofemoral, dímero-D positivo al tercer mes luego de finalizado el tratamiento con ACO y la falta de recanalización temprana evaluada mediante la USD.

SCREENING DE ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD

Estado de hipercoagulabilidad congénito y adquirido. Al menos un factor de riesgo para trombosis venosa puede ser identificado en más del 60% de los pacientes con TVP idiopática. De hecho, generalmente existe más de 1 factor de riesgo en el paciente con dicha patología.

Algunos pacientes presentan más de una forma de trombofilia congénita o pueden tener combinación de éstas con las causas adquiridas, encontrándose con mayor riesgo aún de padecer un evento trombótico. La trombofilia primaria es una predisposición genética donde la eTEV se presenta en personas menores de 50 años y en forma recurrente. Las principales causas comprenden la **mutación del factor V de Leiden** y también del **gen de la protrombina** (juntas representan el 50-60% de los casos). Sin embargo, la trombofilia primaria como causa de TVP se encuentra en la minoría de los casos (6-8% de los pacientes con diagnóstico de TVP presentan mutación del gen de la protrombina).

La trombosis venosa superficial (TVS), un desorden menos severo que la trombosis venosa profunda, ocurre en estados de trombofilia primaria y puede progresar a TVP. Debe descartarse TVP, terreno varicoso, cáncer y desórdenes autoinmunes.

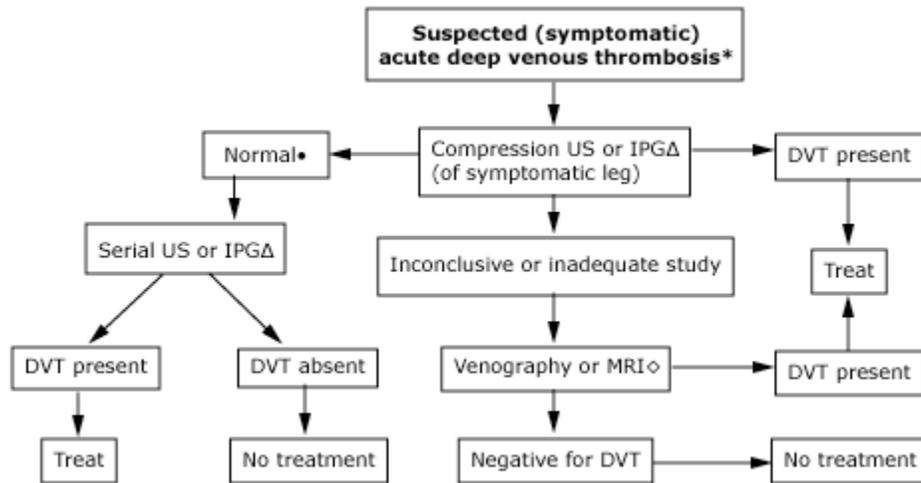


En quién buscar. No existe consenso aún con respecto a quien evaluar en búsqueda de trombofilias congénitas. La posibilidad de identificar dicho trastorno aumenta si realizamos el screening sólo en pacientes con las siguientes características (tabla 3): primer evento antes de los 50 años sin factor de riesgo identificable, historia familiar de eTEV, trombosis a repetición, trombosis en sitio inusual (vena porta, hepática, mesentérica o cerebral), historia de necrosis de piel inducida por warfarina. El screening no se recomienda salvo que los resultados modifiquen la conducta terapéutica para el paciente o la familia.

TABLA I. Causas de trombosis venosa.

Desorden congénito
Mutación del Factor V Leiden
Mutación del gen de Protrombina
Déficit Proteína S
Déficit Protein C
Déficit Antitrombina (AT)
Desórdenes raros
Disfibrinogenemia
Desorden adquirido
Cáncer
Presencia de catéter venoso central
Cirugías, especialmente ortopédicas
Trauma
Embarazo
Anticonceptivos orales
Tratamiento de reemplazo hormonal
Tamoxifeno, Bevacizumab, Talidomida, Lenalidomida
Inmovilización
Insuficiencia cardíaca
Síndrome antifosfolípido
Desorden mieloproliferativo
Policitemia vera
Trombocitemia esencial
Hemoglobinuria Paroxística nocturna
Enfermedad inflamatoria intestinal
Síndrome nefrótico
Mieloma múltiple
Marcada leucocitosis en leucemia aguda
HIV/SIDA

ALGORITMO I. Diagnóstico de TVP.



**TABLA 2.** Probabilidad clínica de trombosis venosa profunda (Score de Wells).

Característica Clínica	Score
Cáncer activo (bajo tratamiento o dentro de los 6 meses del tratamiento o paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización por yeso en MMII	1
Postrado en cama por más de 3 días o cirugía mayor dentro de las 4 semanas	1
Localized tenderness along the distribution of the deep venous system	1
Tumefacción completa de la pierna	1
Hinchazón de la pantorrilla por más de 3 cm cuando se lo compara con la pierna asintomática (medido por debajo de la tuberosidad anterior de la tibia)	1
Edema con fovea (mayor en la pierna sintomática)	1
Circulación colateral venosa (no varicosa)	1
Diagnóstico alternative	-2
Score	
Alta probabilidad	3 o más
Moderada probabilidad	1 o 2
Baja probabilidad	0
Este modelo clínico ha sido modificado para considerar otra característica clínica: trombosis venosa profunda previa documentada corresponde 1 punto más. Utilizando este sistema modificado, se habla de alta o baja probabilidad para TVP.	
Alta probabilidad	2 o más
Baja probabilidad	1 o menos



TABLA 3. Recomendaciones para búsqueda de trombofilia.

Las siguientes recomendaciones relacionadas a las indicaciones de cuándo iniciar la búsqueda de trombofilia se dividen en aquellas de fuerte ó débil recomendación.

Recomendación fuerte:

Primer evento de trombosis venosa < 50 años **O**

Historia de episodios trombóticos a repetición **O**

Familiar de primer grado con tromboembolismo documentado < 50 años

Recomendación débil:

Primer episodio de tromboembolismo venoso idiopático en mayores de 50 años **E**

Historia familiar sin antecedentes de tromboembolismo

**TABLA 4.** Desórdenes asociados a incrementos en plasma de dímero-D.

Enfermedad tromboembólica arterial
Infarto de miocardio
Stroke
Isquemia aguda en miembros inferiores
Fibrilación auricular
Trombo intracardíaco
Enfermedad tromboembólica venosa
Trombosis venosa profunda
Embolia pulmonar
Coagulación intravascular diseminada
Preeclampsia y eclampsia
Anomalía en la fibrinólisis; uso de fibrinolíticos
Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva
Infección severa/sepsis/inflamación
Cirugía/trauma (ejemplo: isquemia tisular, necrosis)
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
Enfermedad hepática severa
Cáncer
Enfermedad renal
Síndrome nefrótico (ejemplo: trombosis de vena renal)
Falla renal aguda
Falla renal crónica y enfermedad cardiovascular subyacente
Embarazo
Malformación venosa

TRATAMIENTO DE TVP

Las siguientes recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (eTEV) se basan en las recomendaciones de las siguientes fuentes: 2008 American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, British Committee for Standards in Haematology, joint guidelines of the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians, American Heart Association/American College of Cardiology.

Objetivos generales. Los objetivos primarios consisten en prevenir la extensión del coágulo, TEP agudo, recurrencia de la trombosis así como el desarrollo de complicaciones tardías, tales como el síndrome post-trombótico e hipertensión pulmonar crónica secundaria a eTEV.

Fundamentos. El tratamiento anticoagulante está indicado en aquellos pacientes con diagnóstico de TVP proximal, ya que la embolia pulmonar (TEP) ocurre en más del 50% de los pacientes no tratados, dentro de los primeros días o semanas del inicio del evento.



En aquellos pacientes con diagnóstico de TVP distal asintomática, en caso de no administrar el tratamiento correspondiente, debe someterse a estudios no invasivos en forma seriada en los próximos 10 a 14 días para evaluar la posibilidad de extensión proximal y mayor riesgo de TEP.

Tratamiento inicial. Aquellos pacientes con diagnóstico de TVP/TEP deben iniciar tratamiento con heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los resultados de eficacia y seguridad (ejemplo: TVP recurrente, TEP recurrente, sangrado mayor, muerte, etc.) al comparar HNF administrada en forma EV con su administración SC o HBPM.

Heparina no fraccionada. Cuando se utiliza HNF, la dosis requerida debe ser suficiente como para prolongar el **KPTT 1,5 a 2,5 veces el valor control** del paciente o el límite superior del mismo (lo que equivale en sangre periférica a 0.3-0.7 U/mL por medición de anti-X). El mismo debe lograrse dentro de las 24 horas de hecho el diagnóstico, ya que el retraso está asociado a mayores tasas de recurrencia de eTEV. La dosis utilizada consiste en la administración inicial de **80 U/kg en bolo EV** y **18 U/kg/hora** por bomba de infusión continua (BIC). Para el ajuste de dosis se utilizan nomogramas con **controles cada 6 horas**. Una vez alcanzado el KPPT objetivo, el control se realiza 1 vez al día. En caso de requerimientos mayores a 40000 U/día, se debe regular la dosis por heparinemia. El tratamiento con heparina o sus derivados debe continuarse al menos 5 días y la anticoagulación oral (ACO) debe superponerse al menos 4 o 5 días. Para la mayoría de los pacientes, la ACO debe ser simultánea a la heparina y ésta puede ser discontinuada el día 5 ó 6 si el RIN se encuentra en rango terapéutico por 2 días consecutivos.

Los efectos adversos mayores comprenden el **sangrado** y la **plaquetopenia**. Los pacientes con mayor riesgo de sangrado son aquellos que padecieron trauma y/o cirugía reciente, o bien, cualquier factor que predisponga al sangrado como úlcera péptica, cáncer oculto, hepatopatía, defectos en la hemostasia, edad > 65 años, sexo femenino y baja concentración de hemoglobina al ingreso.

En aquellos pacientes que reciben HNF, se recomienda realizar el control periódico del recuento de plaquetas para evaluar el desarrollo de **trombocitopenia inducida por heparina (HIT)**, el cual se encuentra relacionado con eventos trombóticos (HITT). En caso de caída brusca o sostenida o recuento < 100.000/ml, el tratamiento con heparina debe ser suspendido.

Heparina de bajo peso molecular. Al utilizar HBPM, se presentan algunas ventajas con respecto a la HNF: mayor biodisponibilidad cuando se administran en forma subcutánea; la duración del efecto anticoagulante es mayor, lo que permite su administración 1 o 2 veces al día; la respuesta anticoagulante (medida mediante la actividad anti-Xa) se correlaciona con el peso corporal, permitiendo la administración de una dosis fija; el monitoreo del laboratorio no es necesario y menor riesgo de HITT.

La HBPM, administrada 1 o 2 veces al día, es al menos tan efectiva y segura como la HNF en pacientes con TVP. Además, podría estar asociada a mayor inhibición in vivo de trombina, mayor efecto en la regresión del trombo y menor tasa de TVP recurrente, sangrado y mortalidad.

La dosis de **Enoxaparina (Clexane®)** es de **1 mg/kg cada 12 horas subcutánea**, con una dosis máxima de 180 mg/día. La **Nadroparina (Fraxiparine®)** se utiliza con **0.1 ml cada 10 kg (86 U/kg) cada 12 horas subcutánea**, con una dosis máxima de 17100 U/día.

Al igual que la HNF, la HBPM debe superponerse al ACO por un mínimo de 4 o 5 días y hasta que el RIN haya alcanzado el rango terapéutico durante 2 días consecutivos.

Se recomienda monitoreo 2 veces por semana en pacientes obesos (> 130 kg), embarazadas y aquellos con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 30 ml/min). El mismo se realiza con la actividad anti-X en un rango de 0,5 a 1 (no modifica el KPTT).

En aquellos pacientes con insuficiencia renal y clearance de creatinina < 30 ml/min, se sugiere disminuir la dosis TERAPEUTICA un 50% pero no la dosis PROFILACTICA de enoxaparina.



Tratamiento trombolítico y trombectomía. El uso de agentes trombolíticos, trombectomía quirúrgica o percutánea debe ser evaluada para cada caso en forma individual. Pacientes con TEP y descompensación hemodinámica o trombosis iliofemoral masiva (ejemplo: flegmasía cerúlea dolens) que presentan bajo riesgo de sangrado, son los principales candidatos.

Filtro de vena cava inferior. El filtro en vena cava inferior (f-VCI) es utilizado cuando existe contraindicación o falla del tratamiento anticoagulante convencional en aquellos individuos con TVP proximal o TEP.

Uso ambulatorio. Los siguientes cuatro criterios pueden ayudar a identificar aquellos pacientes con TVP cuyo tratamiento ambulatorio no sería apropiado:

1. Presencia de TVP masiva (ejemplo: TVP iliofemoral)
2. Presencia de embolia pulmonar sintomática
3. Alto riesgo de sangrado con el tratamiento anticoagulante
4. Presencia de comorbilidad que requiera tratamiento en el hospital

Sin embargo y cuando sea posible, los pacientes con TVP proximal pueden ser tratados con HBPM en forma ambulatoria sin pérdida de la eficacia terapéutica. La tasa de sangrado mayor y recurrencia de la eTEV resultó similar al comparar HNF y HBPM, habiendo presentado esta última una estadía hospitalaria de corta duración y menores costos.

Sangrado. Para aquellos pacientes que padecen un sangrado mientras reciben HNF o HBPM, su efecto se neutraliza con el uso de **sulfato de protamina** (1mg/100U de HNF). Como la vida media de la HNF es de 1 hora, solo debe neutralizarse la administrada en las últimas 4 horas. La protamina neutraliza sólo el 60% de la actividad anti-X de la HBPM. Si el sangrado aparece dentro de las 8 horas de administrada la HBPM, indicar 1 mg de protamina por cada mg de enoxaparina, pudiéndose administrar una segunda dosis de 0.5 mg si el sangrado persiste. Menores dosis son necesarias si el sangrado aparece luego de las 8 horas de administrada. Se administra en forma EV lenta, no superando los 20 mg/minuto y no más de 50 mg en un período de 10 minutos, lográndose una neutralización completa para la HNF. Si la neutralización es necesaria para la HBPM y la última dosis fue administrada dentro de las 8 horas, se requieren menores dosis de sulfato de protamina.

Acenocumarol. El tratamiento con heparina es continuado por 3 a 6 meses con ACO para prevenir la recurrencia de la enfermedad. En pacientes con TVP proximal, el tratamiento a largo plazo disminuye la frecuencia de la recurrencia del 47 a 2%.

El efecto anticoagulante del acenocumarol (Sintrom[®]), el cual media la inhibición de la síntesis de los factores de la coagulación K dependientes (II, VII, IX y X), se retrasa hasta la completa eliminación en sangre periférica de los mismos; el pico del efecto no se observa hasta luego de las 36-72 horas de administrada la medicación. Durante los primeros días de la administración del acenocumarol, la prolongación del TP o RIN, representa la depresión del factor VII que tiene una vida media de 5-7 horas. Esto no representa una anticoagulación adecuada, ya que la vía intrínseca permanece intacta hasta que los factores II, IX y X disminuyan lo suficiente, lo que lleva alrededor de 5 días con la dosis adecuada (especialmente del factor II – protrombina – cuya vida media es de 3 días). Es por esta razón que es necesaria la superposición de heparina y acenocumarol por 4 o 5 días.

El monitoreo de la respuesta terapéutica se realiza mediante la Razon Internacional Normatizada o RIN, el cual debe alcanzar un valor entre 2 y 3. Una vez alcanzado el efecto anticoagulante y la dosis permanece estable, se debe controlar al paciente con laboratorio cada 3 o 4 semanas; sólo intervalos más frecuentes se realizan en aquellos casos donde existen factores que generen una respuesta impredecible (ejemplo: drogas que interactúan con acenocumarol).

Existe una larga lista de drogas que interactúan con acenocumarol, pudiendo generar un estado de anticoagulación en más/menos, o bien, un alto riesgo de sangrado independiente del RIN. Es por ello que los



pacientes deben estar avisados en caso de tomar NUEVA MEDICACION, inclusive hierbas (el anís presenta un derivado cumarínico entre sus ingredientes) o aquellas de aplicación local (para mayor información, léase tabla).

La dosis de acenocumarol es individual en cada paciente y se modifica según el monitoreo. Se sugieren dosis bajas (< 4 mg/día) en aquellos pacientes con falla hepática, desnutrición, insuficiencia cardíaca congestiva, ancianos, enfermedad renal crónica y pacientes con alto riesgo de sangrado.

Antiacoagulación excesiva. La misma está presente cuando el RIN se encuentra por encima del límite superior con respecto al objetivo, o bien si el paciente desarrolla un sangrado significativo independientemente del grado de elevación del RIN (ejemplo: sangrado retroperitoneal masivo en paciente con ACO y RIN de 3). La causa más común es la interacción medicamentosa entre acenocumarol con otras drogas y la presencia de comorbilidad (ejemplo: enfermedad hepática, malabsorción) que puede interferir con la ingestión del ACO, absorción o metabolismo.

La clasificación tradicional de sangrado mayor comprende: sangrado fatal y/o sangrado sintomático en un órgano u área crítica y/o sangrado que provoca una caída en la hemoglobina ≥ 2 g/dL o que requiere la transfusión de 2 o más unidades de glóbulos rojos o sangre completa.

El tratamiento depende del RIN, tipo de sangrado y severidad:

RIN <5 sin sangrado. Sin la presencia de sangrado o sangrado no significativo y RIN por encima del rango terapéutico pero por debajo de 5, la dosis siguiente de acenocumarol debe suspenderse o disminuirse.

RIN 5 a 9 sin sangrado. Si el RIN se encuentra entre 5 y 9 pero no está asociado a sangrado significativo, el riesgo de sangrado mayor dentro de los 30 días es cercano al 1%. Existen 2 opciones válidas para la corrección: suspender acenocumarol temporalmente, o suspender más vitamina K en dosis bajas.

Según algunos autores, los factores de riesgo asociados a RIN > 4 a las 48 horas de suspendida la medicación comprende: edad avanzada, cáncer activo, insuficiencia cardíaca, dosis de mantenimiento de ACO y RIN muy elevado.

La administración concomitante de la vitamina K en dosis bajas (1 a 2.5 mg) acelera la corrección en comparación a la suspensión sola y permite que el RIN vuelva al rango terapéutico. Si se utilizan dosis mayores, el paciente se vuelve temporalmente resistente (días o semanas) al tratamiento futuro.

La administración VO o EV resulta igualmente efectiva, aunque se prefiere la primera por el riesgo de anafilaxia asociado a la administración EV. Se ha sugerido que la administración VO es mejor cuando se utiliza el preparado en ampolla.

RIN > 9 sin sangrado. Si el RIN es > 9 y el paciente se encuentra sin sangrado significativo, se debe suspender el acenocumarol y administrar 2.5 a 5 mg de vitamina K VO, pudiéndose repetir si necesario.

RIN > 20 sin sangrado o sangrado mínimo. No se dispone de amplia información en cuanto al tratamiento en estos casos. Puede realizarse el tratamiento descrito en el apartado previo o bien, realizar el correspondiente a pacientes con sangrado. La decisión depende del juicio clínico, riesgo de sangrado o la extensión actual y el valor del RIN.

Sangrado severo o descompensación hemodinámica. En pacientes con sangrado severo se debe realizar la reversión de la anticoagulación lo antes posible. Se debe suspender el acenocumarol y administrar 10 mg de vitamina K en INFUSIÓN EV LENTA (20-60 minutos) asociado a plasma fresco congelado (PFC) o concentrado de factores protrombínicos (CFP) o factor VIIa recombinante humano (fVIIa-



RH) según la urgencia. El monitoreo del RIN debe realizarse en forma frecuente y la vitamina K puede administrarse nuevamente luego de las 12 horas; además, el PFC, CFP y/o fVIIa-RH pueden utilizarse según la respuesta clínica y el laboratorio.

Duración del tratamiento. A pesar de existir guías publicadas donde se establece la duración mínima del tratamiento con acenocumarol en aquellos pacientes con primer episodio de ETEV idiopática, la duración óptima no se conoce. Entonces, es por ello que la duración del tratamiento anticoagulante es variable conforme el contexto clínico y las preferencias del paciente.

En pacientes con primer evento de **ETEV con factor de riesgo reversible** (ejemplo: trauma, cirugía) debe recibir **tratamiento al menos por 3 meses**. Aquellos **sin factor de riesgo**, se considera un **mínimo de 3 meses seguido de reevaluación** para el tratamiento prolongado según riesgos y beneficios.

El tratamiento con **duración indefinida** es preferible en aquellos pacientes con **primer episodio de TVP PROXIMAL de causa idiopática y alto riesgo de ETEV recurrente** (ejemplo: trombofilia) con bajo riesgo de sangrado. En caso de **TVP DISTAL con o sin factores de riesgo**, **3 meses** de tratamiento parece ser suficiente.

Aquellos pacientes con **enfermedad oncológica** deben ser tratados en forma **indefinida o hasta que la causa subyacente sea resuelta**.

<p>eTEV y factor de riesgo reversible o limitado en el tiempo</p>	<p>Pacientes con primer episodio de eTEV en el contexto de factor de riesgo reversible o limitado en el tiempo (ejemplo: cirugía, trauma, embarazo, uso de anticonceptivos orales) deben ser tratados durante un tiempo mínimo de 3 meses y no un período de tiempo menor (<u>Grado 1A</u>). Tratamiento prolongado (ejemplo: más de 6 meses) no es necesario, ya que el riesgo de recurrencia en esos pacientes es bajo, siendo $\leq 3\%$ en el primer año.</p> <p>En aquellos pacientes con factor de riesgo continuo que es potencialmente reversible (ejemplo: inmovilización prolongada), el tratamiento prolongado debe continuar hasta que el factor de riesgo desaparezca.</p>
<p>Primer episodio de eTEV idiopático</p>	<p>Para aquel paciente con primer episodio de eTEV idiopático, se recomienda anticoagulación por un mínimo de 3 meses (<u>Grado 1A</u>). Luego de este tiempo, todos los pacientes deben ser evaluados según riesgo/beneficio para</p>



	<p>la anticoagulación a largo plazo.</p> <p>Para aquellos pacientes con primer episodio de TVP proximal espontánea, se sugiere tratamiento indefinido (ejemplo: > 12 meses) sobre tratamientos con menor duración (<u>Grado 2A</u>).</p>
eTEV recurrente y syndrome antifosfolípido	<p>Para aquellos pacientes con segundo episodio de eTEV espontáneo y para aquellos con síndrome antifosfolípido y eTEV, se recomienda anticoagulación indefinida (<u>Grado 1A</u>).</p>
Trombosis venosa de la pantorrilla (distal)	<p>Para pacientes con trombosis venosa de la pantorrilla (distal), se sugiere anticoagulación por 3 meses más que tratamiento indefinido (<u>Grado 2B</u>).</p> <p>Si no se realiza anticoagulación (ejemplo: trombosis venosa distal asintomática aislada), deben realizarse estudios no invasivos de extremidades inferiores en forma seriada durante los 10 a 14 días siguientes en búsqueda de extensión proximal.</p>
Cáncer	
Falla de la anticoagulación	<p>Los recursos disponibles en estos pacientes incluyen la colocación de un filtro en vena cava inferior o intervención vascular como el tratamiento trombolítico o trombectomía. La interconsulta con cirugía vascular debe realizarse en estas circunstancias; la intervención seleccionada depende de la experiencia disponible.</p>



Manejo médico general. Se aconseja una vez iniciado el tratamiento con ACO y los síntomas del paciente se encuentran bajo control, alta precoz. Durante el inicio del tratamiento anticoagulante ambulatorio y por los primeros 2 años luego de la TVP, es recomendable el uso de medias elásticas compresivas para prevenir el síndrome post-trombótico.

**Nomograma de infusión endovenosa de heparina basado en el peso**

Dosis inicial	80 unidades/kg en bolo, luego 18 unidades/kg por hora
KPTT <35 seg (<1.2 x control)	80 unidades/kg en bolo, luego aumentar la infusión 4 unidades/kg por hora
KPTT 35-45 seg (1.2-1.5 x control)	40 unidades/kg en bolo, luego aumentar la tasa de infusión 2 unidades/kg por hora
KPTT 46-70 seg (1.5-2.3 x control)	No modificar
KPTT 71-90 seg (2.3-3.0 x control)	Disminuir la infusión 2 unidades/kg por hora
KPTT >90 seg (>3.0 x control)	Suspender la infusión durante 1 hora, luego aumentar la infusión 3 unidades/kg por hora

KPTT debe medirse cada 6 horas luego de la dosis inicial o luego de cada modificación

Manejo de RIN supratrapéutico

RIN	Sangrado presente	Acción a realizar
>Ter a 5.0	No	Disminuir dosis de acenocumarol, ● Omitir una dosis y disminuir la próxima dosis de acenocumarol cuando el RIN se encuentre en rango terapéutico, ● No se requiere disminuir la dosis si el RIN se encuentra prolongada mínimamente
>5.0 a 9.0	No	Omitir la 1era y 2da dosis siguiente, controlar RIN con mayor frecuencia, y reiniciar tratamiento en dosis menor cuando el RIN se encuentra en rango terapéutico, ● Omitir una dosis y administrar 1 a 2.5 mg de vitamina K oral*
>9.0	No	Suspender acenocumarol y administrar 2.5 a 5 mg de vitamina K oral. Controlar RIN con mayor frecuencia y administrar vitamina K según necesidad. Reiniciar acenocumarol en dosis menores cuando el RIN se encuentre en rango



Cualquier valor	Severo o con compromiso de vida	terapéutico. Suspender acenocumarol y administrar 10 mg de vitamina K EV en infusión continua; agregar concentrado de complejo protrombínico, plasma fresco congelado o factor recombinante humano VIIa según la urgencia clínica. Monitoreo según necesidad.
-----------------	---------------------------------	--

RIN: Razón internacional normatizada; Ter: RIN terapéutico para el paciente problema.
* Esta opción se prefiere en aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado (ejemplo: historia de sangrado stroke, insuficiencia renal, anemia, hipertensión).

Fórmula para revertir el sangrado por antagonistas de vitamina K

Paso 1. Decidir el RIN objetivo		
Situación clínica	RIN objetivo	
Sangrado moderado, alto riesgo de trombosis	2.0-2.1	
Sangrado severo, riesgo moderado de trombosis	1.5	
Sangrado que compromete la vida del paciente, bajo riesgo de trombosis	1.0	
Paso 2. Convertir RIN a TP (expresado en porcentaje)		
	INR	Porcentaje aproximado
Sobreanticoagulación	>5	5
	4.0-4.9	10
Rango terapéutico	2.6-3.2	15
	2.2-2.5	20
	1.9-2.1	25
Rango subterapéutico	1.7-1.8	30
	1.4-1.6	40
Reversión completa a normal	1.0	100
Paso 3. Calcular la dosis		
Fórmula para calcular la dosis:		
$(TP \text{ objetivo en porcentaje} - TP \text{ presente en porcentaje}) \times \text{peso en kg} = \text{mL de plasma o UI de concentrado de complejo protrombínico (CCP) necesario}$		
Ejemplo: un paciente con embolia pulmonar 3 meses atrás ahora presenta un sangrado digestivo mayor:		
RIN presente 7.5, RIN objetivo 1.5, peso 80 kg:		
$(40-5) \times 80 = 2800$. Entonces, se necesitan 2800 mL de PFC o 2800 UI de CPP.		

Cálculo del volumen de plasma (en mililitros) o la dosis de concentrado de complejo protrombínico (en unidades internacionales) necesaria para revertir los efectos de antagonistas de vitamina K en caso de sangrado.

Medicación que interfiere con el efecto del acenocumarol

**Aumenta el efecto del acecocumarol**

Paracetamol, Allopurinol, Esteroides anabólicos, Aspirina, Amiodarona, Capecitabine, Cefalosporinas, Cimetidina, Ciprofloxacina, Clofibrato, Clopidogrel, Diclofenac, Disulfiram, Eritromicina, Fluconazol Fluorouracilo (5-FU), Inhibidores de la recaptación de la serotonina (ejemplo: Fluoxetina), Metronidazol, Metronidazol, Macrólidos, Trimetoprima/Sulfametoxazol, Tamoxifeno, Hormona tiroidea.

Disminuye los efectos de acenocumarol

Azatioprina, Drogas antitiroideas, Carbamazepina, Dicloxacilina, Glutetimida, Griseofulvina, Haloperidol, Nafcillina, Anticonceptivos orales, Fenobarbital, Rifampina, Vitamin K.

AGNELLI G: Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. N Engl J Med 345:165, 2001

KEARON C et al: Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. Ann Intern Med 135:108, 2001

MILLER J et al: Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 136:680, 2002

RIDKER PM et al, on behalf of the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism (PREVENT) Investigators: Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 348:1425, 2003

BOUNAMEAUX H, PERNEGER T: Fondaparinux: A new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. Lancet 359:1710, 2002