

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Etiología

El riesgo de tromboembolismo venoso está relacionado con **FACTORES DE RIESGO** fácilmente identificables, incluyendo edad, cirugía mayor, trauma, neoplasia y estados hipercoagulables. Estos riesgos son aditivos.

Risk Factor	Comments/Examples
Age	Annual incidence increases from 1 per 100,000 in childhood to 1 per 100 in old age
History of VTE	Strongest known risk factor for recurrence, risk is highest during the first 6 months after VTE
Venous stasis	Acute medical illness requiring hospitalization Surgery (especially general anesthesia >30 minutes) Paralysis (e.g., status post-stroke, spinal cord injury) Immobility (e.g., plaster casts, status post-stroke, or spinal cord injury) Polycythemia vera Obesity Varicose veins
Vascular injury	Major orthopedic surgery (e.g., knee and hip replacement) Trauma (especially fractures of the pelvis, hip, or leg) Indwelling venous catheters Hypercoagulable states Malignancy, diagnosed or occult Activated protein C resistance/factor V Leiden Prothrombin (G20210A) gene mutation Protein C deficiency Protein S deficiency Antithrombin deficiency Factor VIII excess (>90th percentile) Factor XI excess (>90th percentile) Antiphospholipid antibodies Lupus anticoagulant Anticardiolipin antibodies Anti- β_2 -glycoprotein I antibodies Dysfibrinogenemia Hyperhomocysteinemia Plasminogen activator inhibitor-1 excess Inflammatory bowel disease Nephrotic syndrome Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Pregnancy/postpartum

Drug therapy	Estrogen-containing contraception Estrogen replacement therapy Selective estrogen receptor modulators (e.g., tamoxifen, raloxifene) Cancer therapy Heparin-induced thrombocytopenia
--------------	---

VTE, venous thromboembolism.
Data from Rosenbald et al.,¹⁷ Geerts et al.,² Giannakopoulos et al.¹⁸

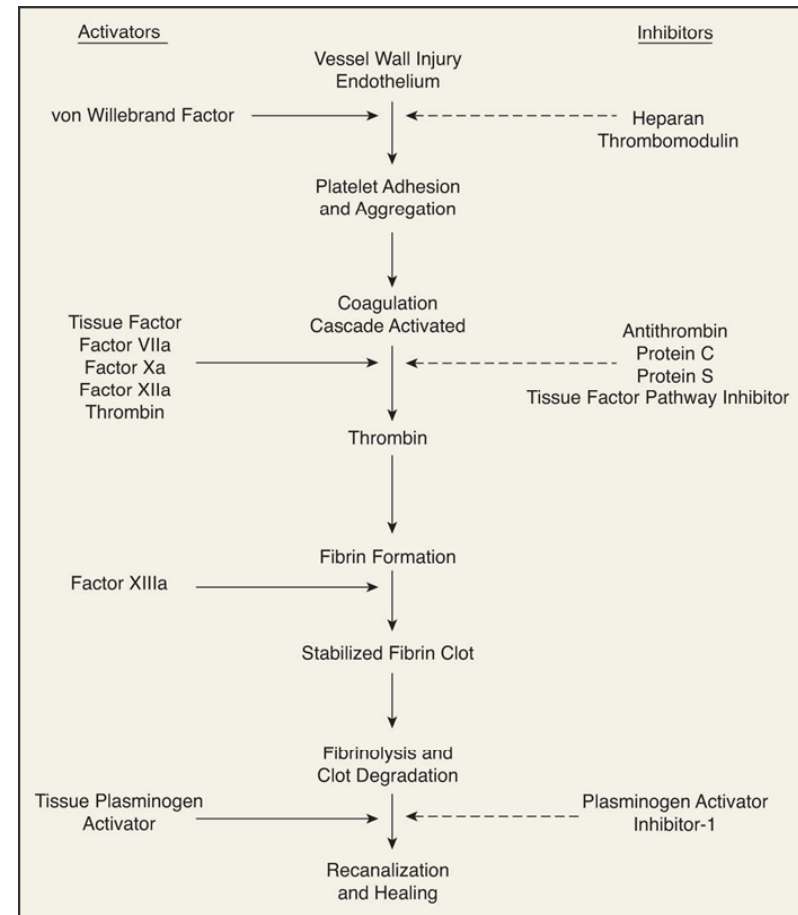
Fisiopatología

Detener una hemorragia tras un daño vascular es esencial para la vida (HEMOSTASIS). A la derecha se muestra un recordatorio de este proceso.

Aunque el trombo puede formarse en cualquier parte de la circulación venosa, la mayoría comienzan en las extremidades inferiores.

Una vez formado, el trombo puede:

- Permanecer asintomático
- Romperse espontáneamente
- Obstruir la circulación venosa
- Propagarse a venas proximales
- Embolizarse
- O cualquier combinación de las posibilidades anteriores.



Definición y presentación clínica

TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV): resulta de la formación de un coágulo en la circulación venosa y se manifiesta como:

- **TROMBOBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP):** trombo formado por material celular unido a fibrina.
- **EMBOLISMO PULMONAR (EP):** trombo que alcanza la circulación sistémica y se estanca en la arteria pulmonar o una de sus ramas, causando una obstrucción del flujo sanguíneo parcial o completa.

OBJETIVO: prevenir el desarrollo de EP y el síndrome posttrombótico, para reducir la morbilidad y la mortalidad del evento agudo, y para minimizar los efectos adversos y el coste del tratamiento.

SINTOMATOLOGÍA:

- **TVP:** hinchazón de piernas unilateral, dolor, sensibilidad, eritema, calor. Los signos físicos pueden incluir un cordón palpable y un signo de Homan's positivo.
- **SÍNDROME POSTTROMBÓTICO** (una complicación a largo plazo de la TVP causada por daños en las válvulas venosas): puede producir inflamación crónica de las extremidades inferiores, dolor, sensibilidad, decoloración de la piel y ulceración.
- **EP:** disnea, taquipnea, dolor torácico pleurítico, taquicardia, palpitaciones, tos, diaforesis y hemoptisis. El colapso cardiovascular, que se caracteriza por cianosis, shock y oliguria, es una mala señal.

Diagnóstico

- ✓ LA VALORACIÓN DEL ESTADO DEL PACIENTE DEBE CENTRARSE EN LA VALORACIÓN DE **FACTORES DE RIESGO** (por ejemplo, aumento de la edad, cirugía mayor, TEV anterior, trauma, tumores malignos, estados de hipercoagulabilidad, medicamentos).
- ✓ Los signos y síntomas de TVP son inespecíficos. Las **PRUEBAS OBJETIVAS** son necesarias para confirmar o descartar el diagnóstico.
- ✓ Los **ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS DE CONTRASTE** es el método más preciso y fiable para el diagnóstico de TEV (gold standard). La venografía de contraste permite la visualización de todo el sistema venoso en las extremidades inferiores y el abdomen. La angiografía pulmonar permite la visualización de las arterias pulmonares.
- ✓ Debido a que los estudios de contraste son caros, invasivos y técnicamente difíciles de realizar y evaluar, las **PRUEBAS NO INVASIVAS** (como por ejemplo, ecografía, TC y scan de ventilación-perfusión) se utilizan con frecuencia para la evaluación inicial de los pacientes con TEV sospechoso.
- ✓ El **D-DÍMERO** es un producto de degradación de los coágulos sanguíneos de fibrina. Sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en pacientes con trombosis aguda. Aunque el D-dímero es un marcador muy sensible a la formación del coágulo, niveles elevados pueden resultar de una gran variedad de condiciones (por ejemplo, cirugía o trauma reciente, embarazo y cáncer). Por lo tanto, una prueba negativa puede ayudar a descartar el diagnóstico de TEV, pero una prueba positiva no puede confirmar el diagnóstico.

Diagnóstico

Una **VALORACIÓN CLÍNICA** simple es útil para determinar si un paciente tiene una probabilidad alta, moderada o baja de un TVP o EP.

Los pacientes con una alta probabilidad pretest de TEV tienen una probabilidad del 60% de sufrir TVP, frente al 5% que tendría el grupo de baja probabilidad pretest.

La valoración clínica permite descartar con una certeza razonable el diagnóstico de TEV cuando los resultados son consistentes con los de un examen no invasivo.

TABLE 26-5 Clinical Assessment Models for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism

Pretest Probability of Deep Vein Thrombosis	
Clinical feature	Score
Tenderness along entire deep vein system	1.0
Swelling of the entire leg	1.0
Greater than 3 cm difference in calf circumference	1.0
Pitting edema	1.0
Collateral superficial veins	1.0
Risk factors present:	
Active cancer	1.0
Prolonged immobility or paralysis	1.0
Recent surgery or major medical illness	1.0
Alternative diagnosis likely (ruptured Baker cyst, rheumatoid arthritis, superficial thrombophlebitis, or infective cellulitis)	-2.0
Score ≥ 3 = high probability; 1-2 = moderate probability; ≤ 0 = low probability	
Pretest Probability of Pulmonary Embolism	
Clinical feature	Score
Deep vein thrombosis suspected	
Clinical features of deep vein thrombosis	3.0
Recent prolonged immobility or surgery	1.5
Active cancer	1.0
History of deep vein thrombosis or pulmonary embolism	1.5
Hemoptysis	1.0
Resting heart rate >100 beats/min	1.5
No alternative explanation for acute shortness of breath or chest pain	3.0
Score ≥ 6 = high probability; 2-6 = moderate probability; ≤ 1.5 = low probability	

Adapted from Hunt.²⁷

Fármacos usados en el manejo del TEV

Agent	FDA Approved	Method of Preparation	Mean Molecular Weight (Daltons)	Plasma Half-Life	Anti-Xa: Anti-IIa Activity	Bioavailability
Unfractionated heparin	Yes	Extracted from porcine gut mucosa or beef lung	≈15,000	30–90 min (dose dependent)	1:1	SC: 30–70% (dose dependent)
Low-molecular-weight heparins						
Dalteparin (Fragmin)	Yes	Nitrous acid depolymerization	≈6,000	119–139 min	2.7:1	SC: 87%
Enoxaparin (Lovenox)	Yes	Benzoylation and alkaline depolymerization	≈4,200	129–180 min	3.8:1	SC: 92%
Tinzaparin (Innohep)	Yes	Heparinase digestion	≈4,500	111–234 min	2.8:1	SC: 90%
Heparinoid						
Danaparoid (Orgaran)	Yes (no longer marketed in U.S.)	Extracted from porcine gut mucosa	≈6,500	22–24 h	20:1	SC: 95%
Anti-factor Xa inhibitors						
Fondaparinux (Arixtra)	Yes	Synthetic	1,728	15–18 h	100% anti-Xa	SC: 100%

Fármacos usados en el manejo del TEV

Idraparinux and biotinylated idraparinux	No	Synthetic	≈1,700	≈80 h	100% anti-Xa	SC: 100%
Rivaroxaban (Xarelto)	No (Available in EU and Canada)	Synthetic	NA	7-11 h	100% anti-Xa	PO: 80%-100%
Abipxaban	No	Synthetic	460	9-14 h	100% anti-Xa	PO: 50%
Direct thrombin inhibitors						
Argatroban (Argatroban)	Yes	Synthetic	509	30-50 min	100% anti-IIa	
Bivalirudin (Angiomax)	Yes	Semisynthetic	2,180	25 min	100% anti-IIa	
Desirudin (Iprivask)	Yes	Recombinant DNA technology	6,964	120 min	100% anti-IIa	SC: >90%
Lepirudin (Refludan)	Yes	Recombinant DNA technology	6,980	80 min	100% anti-IIa	SC: 70%
Dabigatran	Yes (for stroke prevention in atrial fibrillation)	Synthetic	471	14 h	100% anti-IIa	Oral: 7%
Vitamin K antagonists						
Warfarin (Coumadin)	Yes	Synthetic	330	40 h	1:1	Oral: 90-100%

SC, subcutaneous; NA, not available.

Heparina no fraccionada

Mecanismo de acción: el efecto anticoagulante de la heparina no fraccionada es mediado a través de una secuencia pentasacárida específica en la molécula de heparina que se une a la antitrombina, provocando un cambio conformacional. El **complejo de HNF-antitrombina** es de 100 a 1.000 veces más potente como anticoagulante que la antitrombina sola. La antitrombina inhibe la actividad de los factores IXa, Xa, XIIa y trombina (IIa). También inhibe la trombina inducida por la activación de los factores V y VIII.

Administración: por vía **intravenosa o subcutánea**. La administración intramuscular no se recomienda debido a que la absorción es irregular y puede causar hematomas grandes. La administración IV es necesaria cuando la anticoagulación rápida es requerida. Un bolus IV de dosis basada en el peso del paciente seguido de una infusión IV continua es preferido.

Monitorización: El **tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)** debe medirse antes del inicio del tratamiento para determinar la línea basal del paciente. El rango terapéutico tradicional es 1,5 a 2,5 veces el valor medio normal de control. Debido a la variabilidad entre laboratorios, habría que establecer en el centro que el rango terapéutico del TTPa se correlacione con una concentración plasmática de heparina de 0,3 a 0,7 unidades / ml. La dosis de heparina se debe ajustar rápidamente según la respuesta del paciente y el rango terapéutico institucional específico. Monitorización diaria.

Efectos adversos: **SANGRADO**, cuyo riesgo está más relacionado con los factores de riesgo subyacentes más que con valores supratrapéuticos de TTPa. Por tanto, no debe administrarse heparina en pacientes con contraindicaciones a tratamiento anticoagulante, listados a continuación.

Si hemorragia grave ocurre, la HNF se debe suspender inmediatamente y **sulfato de protamina** debe ser administrado por infusión IV lenta durante 10 minutos (1 mg/100 unidades de HNF infundidos durante las 4 horas anteriores; máximo 50 mg).

Heparina no fraccionada

TABLE 26-9 Contraindications to Anticoagulation Therapy

General

- Active major bleeding
- Hemophilia or other hemorrhagic tendencies
- Severe liver disease with elevated baseline PT
- Severe thrombocytopenia (platelet count $<20,000 \text{ mm}^3$)
- Malignant hypertension
- Inability to meticulously supervise and monitor treatment

Product-specific contraindications

Argatroban

- Hypersensitivity to argatroban

Bivalirudin

- Hypersensitivity to bivalirudin

Fondaparinux

- Hypersensitivity to fondaparinux
- Severe renal insufficiency (creatinine clearance $<30 \text{ mL/min}$)
- Body weight $<50 \text{ kg}$ (prophylaxis only)
- Bacterial endocarditis
- Thrombocytopenia with a positive in vitro test for anti-platelet antibodies in the presence of fondaparinux

Lepirudin

- Hypersensitivity to hirudins

LMWHs

- Hypersensitivity to LMWH, UFH, pork products, methylparaben, or propylparaben
- Thrombocytopenia associated with a positive in vitro test for anti-platelet antibody in the presence of LMWH

UFH

- Hypersensitivity to UFH
- Thrombocytopenia associated with a positive in vitro test for anti-platelet antibody in the presence of UFH

Warfarin

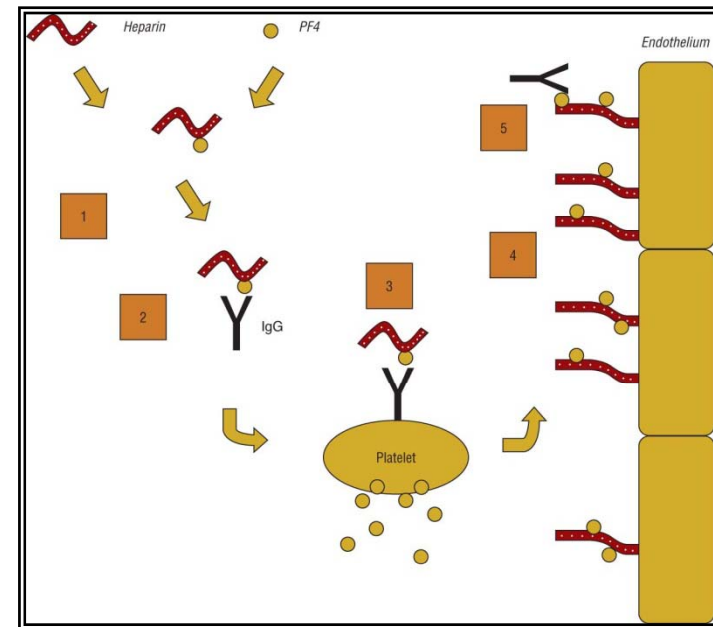
- Hypersensitivity to warfarin
- Pregnancy
- History of warfarin-induced skin necrosis
- Inability to obtain regular PT/INR measurements
- Inappropriate medication use or lifestyle behaviors

HIT, heparin-induced thrombocytopenia; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecularweight heparin; PT, prothrombin time; UFH, unfractionated heparin.

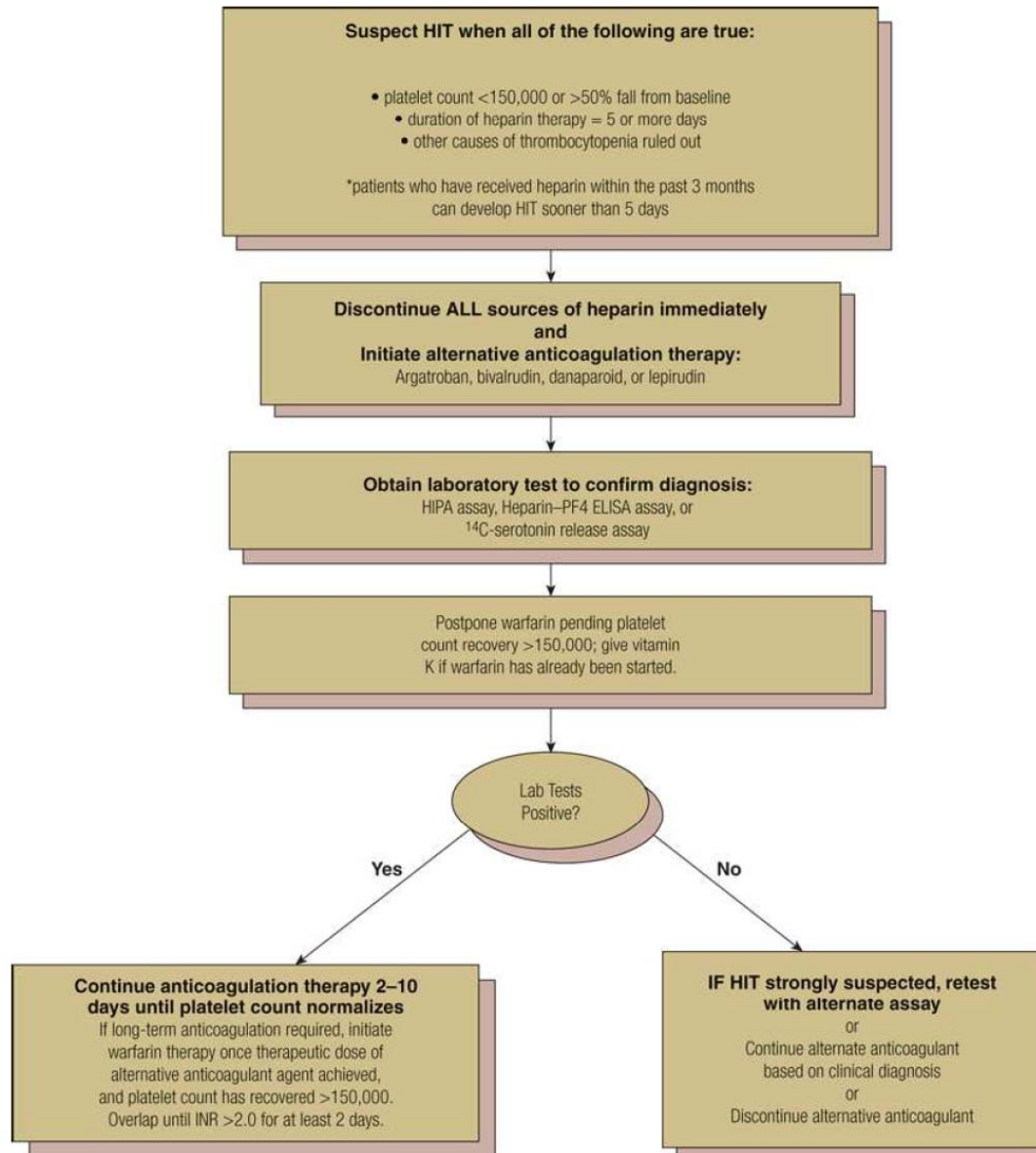
Heparina no fraccionada

Efectos adversos: **TROMBOCITOPENIA** es frecuente. Puede ocurrir:

- **TROMBOCITOPENIA ASOCIADA A HEPARINA (HAT):** es un fenómeno benigno, transitorio y leve que ocurre generalmente dentro de los primeros días de tratamiento. El recuento de plaquetas rara vez caen por debajo de 100.000 / mm³ y se recupera conforme el tratamiento continúa.
- **TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA (HIT)** es un grave problema inmuno-mediado que requiere intervención inmediata. Para los pacientes que reciben HNF a dosis terapéuticas, un recuento de plaquetas basal se debe obtener antes de iniciar el tratamiento y luego durante 14 días o hasta que la terapia se suspenda. HIT se debe sospechar si un paciente desarrolla un evento tromboembólico (por ejemplo, trombosis venosa profunda, EP, apoplejía, infarto de miocardio, extremidad oclusión de la arteria) durante o poco después de recibir HNF. El número de plaquetas cae más del 50% del valor basal y típicamente por debajo de 150.000 / mm³ generalmente a los 5 a 10 días de tratamiento, pero puede caer antes si el paciente ha recibido HNF en los últimos 3 meses.



Diagnóstico de la HIT



Tratamiento de la HIT

Los **INHIBIDORES DIRECTOS DE TROMBINA** son los fármacos de elección para el tratamiento del HIT con o sin trombosis.

TABLE 26-26 Recommended Dose and Monitoring Parameters for Direct Thrombin Inhibitors to Treat Heparin-Induced Thrombocytopenia

Agent Dose	Manufacturer Recommended Dose	Monitoring Parameters	Clinical Considerations
Lepirudin	0.4 mg/kg (up to 110 kg) slow IV bolus ^a (can also be given without bolus), followed by 0.15 mg/kg/h (up to 110 g) IV infusion ^b Guidelines recommended dose^c Omit initial IV bolus or give at reduced dose of 0.2mg/kg if life-threatening thrombosis; The highest starting infusion rate should not exceed 0.1mg/kg/h	Obtain baseline PT, aPTT, CBC, Scr Check aPTT 2 hours after initiation and each dose change and adjust dose to achieve aPTT 1.5–2.5 times control. Once stable, monitor aPTT every 12 h	Dose must be reduced in patients with renal impairment; avoiding the bolus dose may reduce the risk of accumulation and may reduce the risk of anaphylaxis; antithirudin antibodies can occur in 40–60% of patients and can lead to reduced clearance. Concomitant warfarin requires dose adjustment
Argatroban	2 mcg/kg/min continuous IV infusion (no bolus); maximum infusion 10 mcg/kg/min	Obtain baseline PT, aPTT, CBC. Monitor aPTT 2 hours after initiation and each dose change and adjust dose to achieve aPTT of 1.5–3 times control (max. 100 s)	Dose reduction is necessary for those patients with hepatic impairment and in critically ill; will cause significant elevation in PT/INR; concurrent warfarin therapy requires special management (when INR >4, argatroban therapy should be withheld and the INR rechecked to determine if it is therapeutic)
Bivalirudin	0.15–0.20 mg/kg/h IV infusion (no bolus); approved dose for PCI: 0.75 mg IV bolus, followed by 1.75 mg/kg/h infusion up to 4 hours	Obtain baseline PT, aPTT, CBC, Scr Check aPTT 2 hours after initiation and adjust dose to achieve aPTT 1.5–2.5 times control	Not FDA approved for treatment of HIT

^aBolus dose is not advised in patients with renal impairment.

^bDose in isolated HIT: no bolus, 0.1 mg/kg/h infusion with aPTT adjusted to 1.5–2.0 times control.

^cClinical guidelines and more current data³¹ suggest lower dose requirements for lepirudin compared to manufacturer recommended doses due to concern of heightened bleeding complications with the higher manufacturer recommended doses.

aPTT, activated partial thromboplastin time; CBC, complete blood cell count; HIT, heparin-induced thrombocytopenia; INR, international normalized ratio; IV, intravenous; PCI, percutaneous coronary intervention; PT, prothrombin time; Scr, serum creatinine.

Heparinas de bajo peso molecular

Mecanismo de acción: Al igual que la HNF, las HBPM mejoran y aceleran la actividad de la antitrombina y evitan el crecimiento y la propagación de trombos formados.

Ventajas de las HBPM sobre las HNF: (1) anticoagulación dosis-respuesta más predecible, (2) mejor biodisponibilidad SC, (3) aclaramiento independiente de la dosis, (4) mayor vida media, (5) menor incidencia de trombocitopenia; y (6) menor necesidad de monitorización.

Administración: **sc**, con regímenes de dosificación basados en el peso corporal y variables según el producto y la indicación.

Monitorización: debido a que las HBPM logran una respuesta anticoagulante predecible cuando se administran por vía sc, **el seguimiento rutinario de laboratorio es innecesario**. Recuento de células sanguíneas y plaquetas, y sangre oculta en heces. Medir la actividad antifactor Xa puede ser útil en pacientes que tienen insuficiencia renal importante, peso inferior a 50 kg, obesidad mórbida, tratamiento prolongado (por ejemplo, más de 14 días), embarazo...

Efectos adversos: **SANGRADO** mayor es infrecuente, sangrado menor puede ocurrir, sobre todo en el sitio de inyección. En caso de hemorragia grave, sulfato de protamina se debe administrar vía IV. La dosis es 1 mg por 1 mg de enoxaparina o 1 mg por 100 unidades antifactor Xa de dalteparina o tinzaparina si éstas se administraron en las últimas 8 horas. Si la dosis de HBPM fue dado en los últimos 8 a 12 horas, la dosis de protamina sulfato es de 0,5 mg por 100 unidades de antifactor Xa. No se recomienda si la HBPM se administró hace más de 12 horas.

Heparinas de bajo peso molecular

TABLE 26-10 FDA-Approved Indications and Doses for Low-Molecular-Weight Heparins

Indications	Enoxaparin	Dalteparin	Tinzaparin
Hip-replacement surgery (prophylaxis)	30 mg SC q 12 h initiated 12–24 h after surgery <i>or</i> 40 mg SC q 24 h initiated 12 h prior to surgery Extended prophylaxis may be given for up to 3 wk	Postoperative start: 2,500 units SC given 4–8 h after surgery then 5,000 international units SC q 24 h <i>or</i> Preoperative start (evening before surgery): 5,000 units SC 10–14 h before surgery then 5,000 units given 4–8 h after surgery then 5,000 units SC q 24 h <i>or</i> Preoperative start (day of surgery): 2,500 units SC within 2 h of surgery, then 2,500 units given 4–8 h after surgery then 5,000 units SC q 24 h	
Knee-replacement surgery (prophylaxis)	30 mg SC q 12 h initiated 12–24 h after surgery		
Abdominal surgery (prophylaxis)	40 mg SC q 24 h initiated 2 h prior to surgery	2,500 units SC q 24 h initiated 1–2 h prior to surgery Patients with malignancy: 5,000 units SC the evening prior surgery then 5,000 units SC q 24 h <i>or</i> 2,500 units SC 1–2 h prior to surgery then 2,500 units 12 h after surgery followed by 5,000 units SC q 24 h	
Acute medical illness (prophylaxis)	40 mg SC q 24 h	5,000 units SC q 24 h	
Deep vein thrombosis treatment (with or without pulmonary embolism)	1 mg/kg SC q 12 h <i>or</i> 1.5 mg/kg SC q 24 h		175 units/kg SC q 24 h
Venous thromboembolism treatment in patients with cancer		200 units/kg SC q 24 h for 30 days, followed by 150 units SC q 24 h (total daily dose should not exceed 18,000 units)	

Fondaparinux

Mecanismo de acción: **Inhibidor selectivo del factor Xa.** Al igual que la HNF y HBPM las, se une a la antitrombina, acelerando su actividad. Sin embargo, no tiene efecto directo sobre la actividad de la trombina.

Administración: Para la prevención de ETV, la dosis es de 2,5 mg por vía sc una vez al día de partida 6 a 8 horas después de la cirugía. para el tratamiento de TVP y EP, la dosis habitual es de 7,5 mg por vía **sc** una vez al día.

Monitorización: **No requiere seguimiento rutinario de laboratorio.** Recuento de células sanguíneas y plaquetas, y sangre oculta en heces. Signos de sangrado.

Efectos adversos: **SANGRADO.**

Inhibidores directos de trombina

Mecanismo de acción: Interactúan **directamente con la trombina** y no requieren antitrombina para su actividad. Son capaces de inhibir la trombina circulante como la unida al coágulo, que es una ventaja potencial sobre los HNF y HBPM.

Efectos adversos: **HEMORRAGIA.**

	Lepirudin	Desirudin	Bivalirudin	Argatroban	Dabigatran ^a
Route of administration	IV or SC	IV or SC	IV	IV	PO
Indication	Treatment of thrombosis in patients with HIT	DVT prevention after THA (not available in the U.S.)	Patients with UA undergoing PTCA; PCI with provisional use of GPI Patients with or at risk for HIT undergoing PCI	Treatment of thrombosis in patients with HIT; patients at risk for HIT undergoing PCI	Investigational for VTE prevention and treatment, and stroke prevention in AF
Binding to thrombin	Irreversible catalytic site and exosite-1	Irreversible catalytic site and exosite-1	Partially Reversible catalytic site and exosite-1	Reversible catalytic site	Reversible catalytic site
Monitoring	aPTT (IV) S_{cr}/Cl_{cr}	aPTT (IV) S_{cr}/Cl_{cr}	aPTT/ACT S_{cr}/Cl_{cr}	aPTT/ACT Liver function	S_{cr}/Cl_{cr} Effect on liver function unclear at this time ^b
Clearance	Renal	Renal	Enzymatic (80)% and Renal (20%)	Hepatic	Renal
Antibody development	Antihirudin antibodies in up to 60% of patients	Possible; lower incidence than with lepirudin	May cross-react with antihirudin antibodies	No	Unknown
Effect on INR	Slight increase	Slight increase	Slight increase	Increase	Unpredictable and variable

ACT, activated clotting time; AF, atrial fibrillation; aPTT, activated partial thromboplastin time; Cl_{cr} , creatinine clearance; DVT, deep vein thrombosis; HIT, heparin induced thrombocytopenia; INR, international normalized ratio; IV, intravenous; PCI, percutaneous coronary intervention; PO, oral; SC, subcutaneous; S_{cr} , serum creatinine; THA, total hip arthroplasty; VTE, venous thromboembolism.

^aInvestigational.

^bRoutine monitoring of anticoagulant effect may not be necessary.

Warfarina

Mecanismo de acción: **inhibe las enzimas responsables de la interconversión cíclica de la vitamina K en el hígado.** La vitamina K es un cofactor requerido para la carboxilación de las proteínas de coagulación vitamina K-dependientes protrombina (II), factores VII, IX y X, y proteínas C y S. Al reducir el suministro de vitamina K disponible para servir como cofactor, warfarina indirectamente retarda su tasa de síntesis. El tiempo requerido para alcanzar su efecto anticoagulante depende de la vida media de eliminación de las **proteínas de la coagulación** (8 a 15 días después del inicio de la terapia).

Administración: **Oral.** Las dosis depende de la intensidad de anticoagulación requerida y de la respuesta del paciente. La warfarina debe iniciarse **simultáneamente** con HNF o HBPM en pacientes con TEV agudo, debiendo solaparse por lo menos 4 a 5 días, independientemente de si el INR ha sido alcanzado antes. La HNF o HBPM puede ser suspendido una vez que el INR está en el intervalo deseado durante 2 días consecutivos.

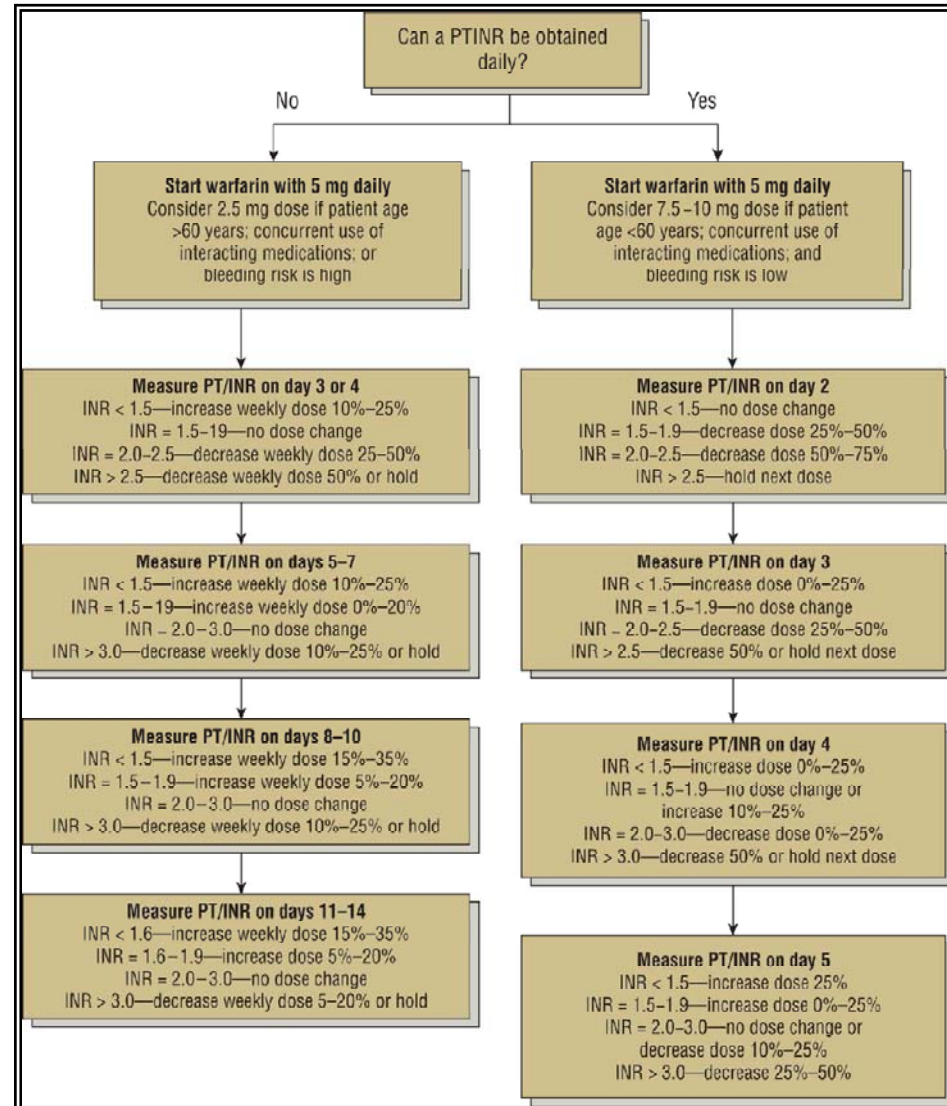
Monitorización: debido a que existe una alta variabilidad intra e interpaciente, requiere una monitorización estrecha, mediante el **TP o INR**. Las pautas a seguir en el inicio de tratamiento aparecen a continuación. Las **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS** que pueden producir diferentes medicamentos sobre warfarina y, por tanto, sobre el INR, aparecen en la próxima diapositiva. Recuento de células sanguíneas y plaquetas, y sangre oculta en heces. Signos de sangrado.

TABLE 26-14 Clinically Important Warfarin Drug Interactions

Increase Anticoagulation Effect (↑INR)	Decrease Anticoagulation Effect (↓INR)	Increase Bleeding Risk
Acetaminophen	Amobarbital	Argatroban
Alcohol binge	Butabarbital	Aspirin
Allopurinol	Carbamazepine	Clopidogrel
Amiodarone	Cholestyramine	Danaparoid
Cephalosporins (with NMTT side chain)	Dicloxacillin, Griseofulvin	Dipyridamole
Chloral hydrate	Nafcillin	Unfractionated/low-molecular-weight heparin
Cimetidine	Phenobarbital	Norsteroidal antiinflammatory drugs
Ciprofloxacin	Phenytoin	Ticlopidine
Clofibrate	Primidone	
Chloramphenicol	Ritampin	
Danazol	Rifabutin	
Disulfiram	Socobarbital	
Doxycycline	Sucralfate	
Erythromycin	Vitamin K	
Fenofibrate		
Fluconazole		
Fluorouracil		
Flucetone		
Fluoxamine		
Gemfibrozil		
Influenza vaccine		
Isoniazid		
Itraconazole		
Lovastatin		
Moxalactam		
Metronidazole		
Miconazole		
Neomycin		
Norfloxacin		
Ofloxacin		
Omeprazole		
Phenylbutazone		
Piroxicam		
Propafenone		
Propoxyphene		
Quinidine		
Sertraline		
Sulfamethoxazole		
Sulfipyrazone		
Tamoxifen		
Testosterone		
Vitamin E		
Zafirlukast		

INR, international normalized ratio; NMTT, N-methylthiotetrazole.
From *Courmadin Prescribing Information*.²⁶

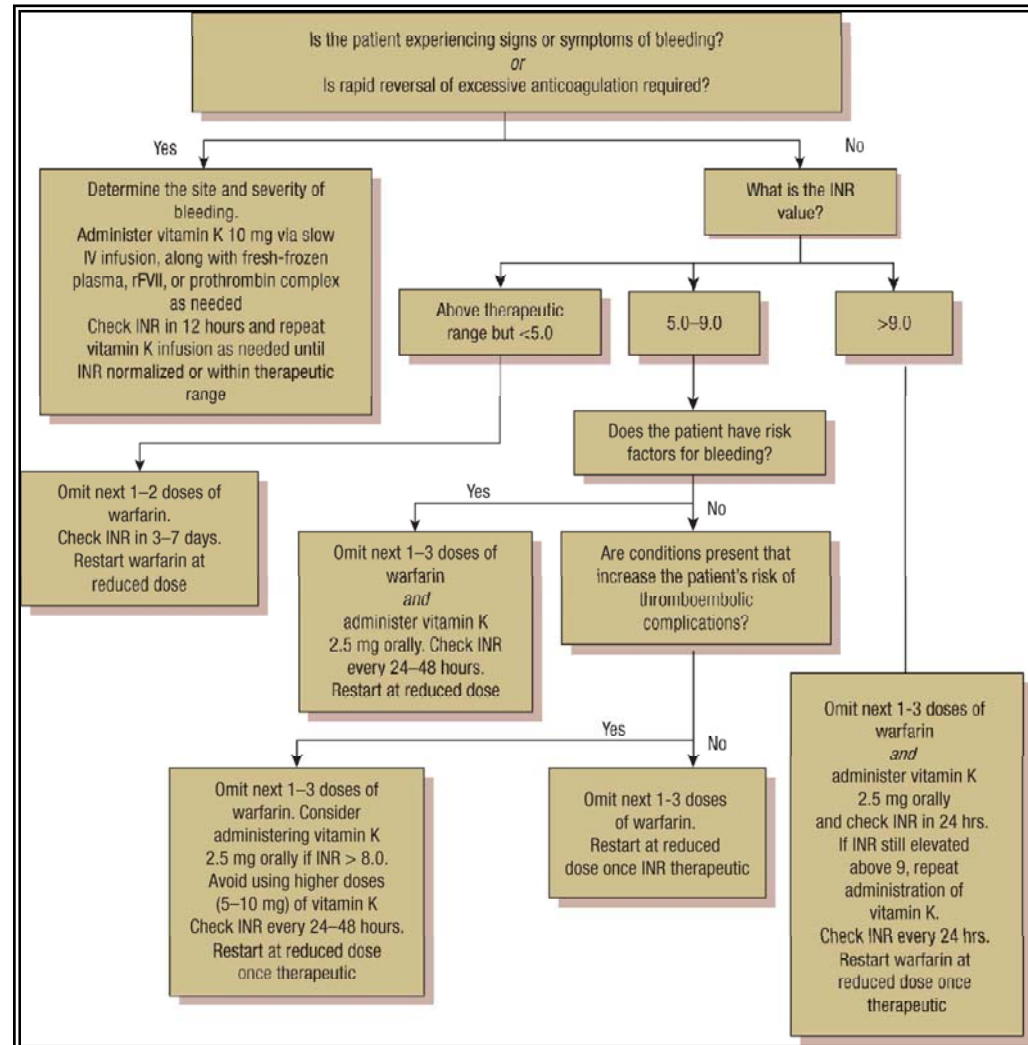
Warfarina



Warfarina

Efectos adversos: SANGRADO. El tracto gastrointestinal es el sitio más frecuente de sangrado. Los moretones en los brazos y las piernas es común, pero un hematoma doloroso puede requerir la interrupción temporal de la terapia. La hemorragia intracraneal es la complicación más grave y da lugar a menudo a discapacidad y muerte. En ciertos casos puede administrarse **vitamina K1 (fitonadiona) vía oral o iv.** La administración oral es preferible en ausencia de hemorragia mayor. La vía IV produce la inversión más rápida de la anticoagulación, pero se ha asociado a reacciones anafilactoides.

Manejo de un INR elevado durante el tratamiento con warfarina. Las reducciones de dosis deben hacerse mediante la determinación de la dosis de warfarina semanal y la reducción de la dosis semanal de un 10% a un 25% según el grado de elevación de INR.



Duración de la anticoagulación

- Si el evento trombótico inicial se asoció con un factor mayor reversible (por ejemplo, hospitalización): 3 meses. En procedimientos quirúrgicos y condiciones médicas, una vez el paciente es capaz de deambular y , en ausencia de otros factores de riesgo, la profilaxis puede ser interrumpida.
- Para TEV asociado con un factor menor reversible (por ejemplo, dentro de las 6 semanas de iniciar la terapia con estrógenos): 3-6 meses.
- TEV idiopática (alto índice de recurrencia): considerar anticoagulación indefinida oral si es posible, y mínimo 6-12 meses de terapia.
- Eventos tromboembólicos venosos recurrentes o trombofilia: se debe considerar anticoagulación indefinida.
- **Los pacientes que van a sufrir cirugía mayo o cualquier procedimiento invasivo deben interrumpir temporalmente el tratamiento anticoagulante oral.** La decisión de interrumpir el tratamiento debe basarse en el tipo de cirugía y en la riesgo del paciente a sufrir tromboembolismo y sangrado. En la siguiente diapositiva se refleja el manejo perioperatorio de la anticoagulación oral .

Modificación perioperatoria de la pauta de anticoagulación oral

Days Relative to Procedure	Anticoagulation Management		
-7 to -10	Assess thrombosis and bleeding risk		
	Determine appropriate bridging plan		
	Obtain baseline INR		
-7	Stop aspirin or other antiplatelet therapy if necessary		
-6 or -5	Stop warfarin ^a		
-4 or -3	Start LMWH ^b		
-2	LMWH		
-1			Give last dose of LMWH 24 h before procedure ^c
Obtain INR			
0 = Procedure	Resume warfarin ^d at usual maintenance dose on evening after procedure		
+1	Resume LMWH ^e		
	Resume aspirin or other antiplatelet therapy once hemostasis secured		
	Warfarin		
+2 to +3	LMWH ^e		
	Warfarin		
	Obtain INR and CBC		
+4 to +5	LMWH		
	Warfarin		
	Obtain INR and CBC		
<+6	Stop LMWH once INR is therapeutic		

^a Warfarin stopped on day -5 if baseline INR 2.0 to 3.0 or day -6 if baseline INR is 2.5 to 3.5.

^b LMWH is initiated 2 days (36-48 h) after warfarin is discontinued.

^c Give only the morning dose of twice-daily therapeutic-dose LMWH and reduce by 50% the total dose of once-daily therapeutic-dose LMWH.

^d Some clinicians instruct patients to take "booster" doses (e.g., 150% of usual dose) for 1 to 2 days when resuming warfarin therapy.

Manejo en la prevención del TEV

OBJETIVO: identificar todos los pacientes en riesgo, determinar el nivel de riesgo de cada uno, seleccionar e implementar regímenes que provean suficiente nivel de protección y evitar o limitar las complicaciones con el régimen seleccionado.

ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS:

- Ambulación
- Calcetines de compresión graduada
- Dispositivos de compresión neumática intermitentes.
- Filtros de vena cava inferior (Greenfield filters).

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS: la elección del fármaco y la dosis debe basarse en riesgo del paciente de sufrir TEV y complicaciones de sangrado, así como en el coste y la disponibilidad de un adecuado sistema de monitorización.

- **Ácido acetilsalicílico:** aunque ha demostrado cierto beneficio, no está recomendada, ya que su efecto es más pronunciado en enfermedad arterial, pero en trombosis venosa es más reducido.
- Los fármacos más usados son **HNF, HBPMs y fondaparinux**, mostrando las dos últimas mayor protección que HNF a dosis bajas, posiblemente por absorción más predecible (vía sc).
- **Warfarina:** se reserva para pacientes de alto riesgo, por su mayor tiempo en conseguir el efecto completo, monitorización estrecha y riesgo importante de sangrado mayor.

Manejo en la prevención del TEV

Level of Risk	Risk of DVT without Thromboprophylaxis	Suggested Prevention Strategies
<p><i>Low</i></p> <p>Patients undergoing minor surgery and fully ambulatory</p> <p>Patients who are medically ill and fully ambulatory</p>	<10%	Early and aggressive ambulation
<p><i>Moderate</i></p> <p>Most patients undergoing general, gynecological, or urological surgeries</p> <p>Most patients who are hospitalized for an acute medical illness (e.g., MI, ischemic stroke, CHF exacerbation, acute respiratory illness)</p> <p>Patients who are at moderate DVT risk and high risk for bleeding</p>	10–40%	<p>UFH 5,000 units SC q 8 or 12 h</p> <p>LMWH (at recommended dose)</p> <p>Fondaparinux</p> <p>Mechanical thromboprophylaxis^a</p>
<p><i>High</i></p> <p>Patients undergoing major lower-extremity orthopedic surgery (hip or knee arthroplasty, hip fracture repair)</p> <p>Spinal cord injury</p> <p>Major trauma</p> <p>Patients who are at high DVT risk and high risk for bleeding</p>	40–80%	<p>LMWH (at recommended dose)</p> <p>Fondaparinux</p> <p>Warfarin (INR goal = 2.0–3.0)</p> <p>Oral factor Xa inhibitors^b Oral direct thrombin inhibitors^b</p> <p>Mechanical thromboprophylaxis^a</p>

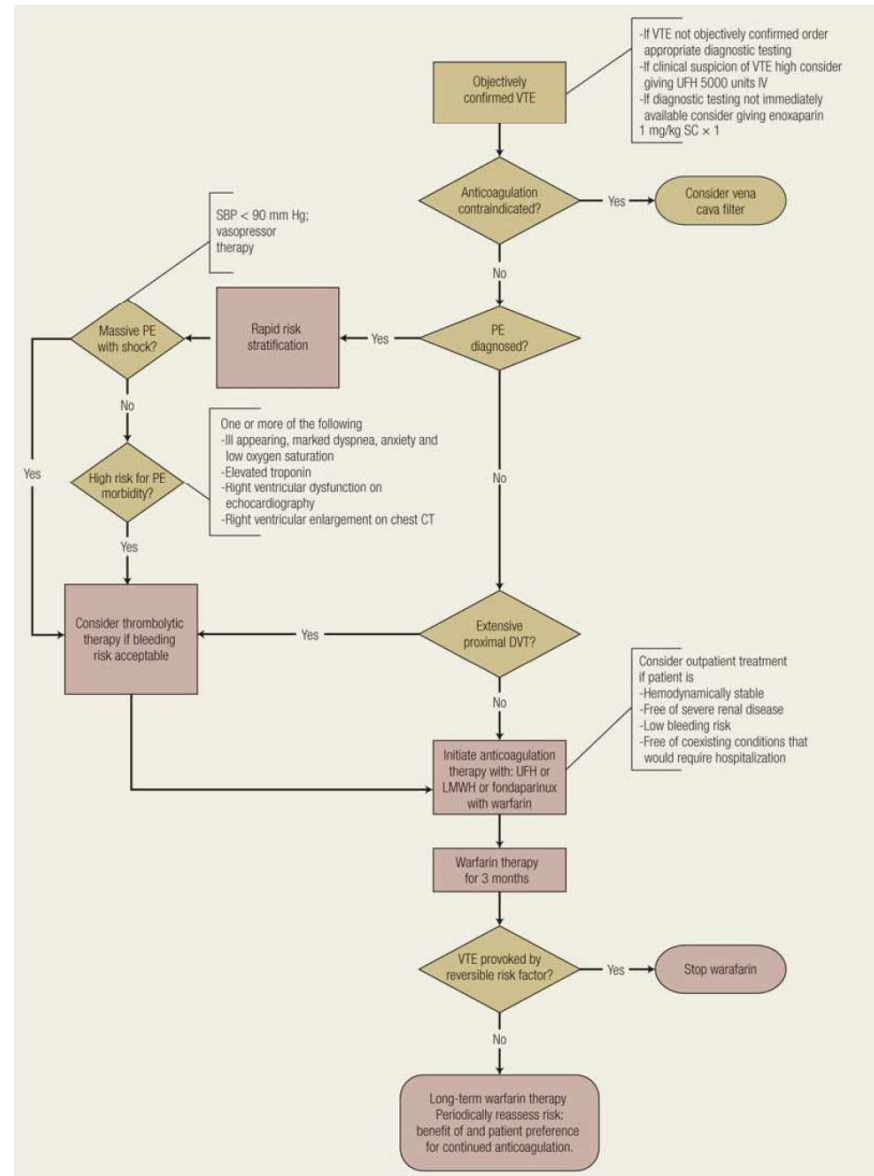
^a Mechanical thromboprophylaxis includes intermittent pneumatic compression (IPC), graduated compression stockings (GCS), and venous foot pumps (VFP)

^b Oral factor Xa inhibitors and oral direct thrombin inhibitors are investigational agents. These agents have not yet been formally endorsed as appropriate VTE prevention strategies in clinical practice guidelines.

Manejo en el tratamiento del TEV

Antes de iniciar tratamiento anticoagulante es necesario CONFIRMAR el diagnóstico. TEV y EP son manifestaciones de la misma enfermedad por lo que son tratadas de igual forma.

TRATAMIENTO ESTÁNDAR:
Iniciar tratamiento con HNF por infusión continua o HBPM o fondaparinux por vía sc y hacer la transición a warfarina para la terapia de mantenimiento.



Manejo en el tratamiento del TEV

	Recommendation	Grade ^a
Acute anticoagulation	Acute treatment of objectively confirmed DVT or PE should be with subcutaneous LMWH, subcutaneous fondaparinux, subcutaneous fixed-dose UFH, intravenous UFH, or adjusted-dose subcutaneous UFH	1A
	The dose of monitored UFH (subcutaneous or intravenous) should be sufficient to prolong the aPTT to a range that corresponds to a plasma heparin level of 0.3 to 0.7 international units/mL anti-Xa activity	1C
	LMWH (as an outpatient if possible) is recommended rather than intravenous UFH for patients with acute DVT	1C (outpatient); 1A (inpatient)
	UFH is suggested over LMWH for patients with severe renal failure	2C
Duration of acute treatment	Treatment with UFH, LMWH, or fondaparinux should be overlapped with warfarin for at least 5 d and until the INR is ≥ 2.0 for 24 h	1C
	Warfarin should be initiated together with UFH, LMWH, or fondaparinux on the first treatment day	1A
	Patients with cancer should be treated with a LMWH for the first 3 to 6 mo	1A
Long-term anticoagulation	Warfarin (target INR 2.5, range: 2.0 to 3.0) should be continued for at least 3 mo <i>in all patients</i>	1A
	All patients with unprovoked VTE should be evaluated for the risk-benefit ratio of long-term anticoagulation	1C
	Patients with a first unprovoked proximal DVT or PE who are at low risk for bleeding and for whom good anticoagulant monitoring is achievable should receive long-term anticoagulation	1A
	Patients with recurrent unprovoked VTE should receive long-term anticoagulation	1A
	Patients receiving long-term anticoagulation should receive periodic reassessment of the risk-benefit ratio of continuing anticoagulation	1C
	In patients with cancer, following 3 to 6 mo of LMWH, subsequent anticoagulation with either warfarin or LMWH should continue indefinitely or until the cancer is resolved	1C

Manejo en el tratamiento del TEV

HEPARINA NO FRACCIONADA:

se prefiere la vía iv continua por mejor precisión en la dosis.

TABLE 26-7 Weight-Based^a Dosing for Unfractionated Heparin Administered by Continuous Intravenous Infusion

Indication	Initial Loading Dose	Initial Infusion Rate
Deep venous thrombosis/pulmonary embolism	80–100 units/kg Maximum = 10,000 units	17–20 units/kg/h Maximum = 2,300 units/h
Activated Partial Thromboplastin Time (seconds)	Maintenance Infusion Rate <i>Dose adjustment</i>	
<37 (or >12 s below institution-specific therapeutic range)	80 units/kg bolus then increase infusion by 4 units/kg/h	
37–47 (or 1–12 s below institution-specific therapeutic range)	40 units/kg bolus then increase infusion by 2 units/kg/h	
48–71 (or within institution-specific therapeutic range)	No change	
72–93 (or 1–22 s above institution-specific therapeutic range)	Decrease infusion by 2 units/kg/h	
>93 (or <22 s above institution-specific therapeutic range)	Hold infusion for 1 h then decrease by 3 units/kg/h	

^aUse actual body weight for all calculations. Adjusted body weight may be used for obese patients (>130% of ideal body weight).

From Hirsh et al.⁵

Manejo en el tratamiento del TEV

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR:

Debido a su mejor perfil farmacodinámico y farmacocinético ha reemplazado a HNF en muchos centros. Su administración sc es tan efectiva como la administración iv de HNF.

Dada la prescripción predecible y la reducida necesidad de monitorización, los pacientes estables con TEV, con bajo riesgo de sangrado y sin otras comorbilidades que requieran ingreso, pueden ser dados de alta de forma temprana y tratarse como paciente ambulatorio.

FONDAPARINOUX:

Es una alternativa válida a HBPM y HFN para el tratamiento de TEV.

WARFARINA:

La monoterapia con warfarina es una elección no recomendada para el tratamiento agudo de TEV ya que no produce un efecto anticoagulante rápido y tiene una alta incidencia de TEV recurrente. Sin embargo, es muy efectiva en el tratamiento a largo plazo. Debería iniciarse simultáneamente con un anticoagulante vía parenteral.

Trombolisis y trombectomía

Los agentes trombolíticos son enzimas proteolíticas que mejoran la conversión de plasminógeno a plasmina, que posteriormente se degrada la matriz de fibrina. En el tratamiento de la EP, los trombolíticos restauran la permeabilidad de la arteria pulmonar más rápidamente en comparación con la heparina no fraccionada sola, pero este beneficio temprano no mejora a largo plazo los resultados del paciente. El tratamiento trombolítico no ha demostrado mejorar la morbilidad o la mortalidad y se asocia con un sustancial riesgo de hemorragia. Por estas razones, **los agentes trombolíticos se deben reservar para los pacientes con EP con más probabilidades de beneficiarse** (por ejemplo, los que presentan con shock, hipotensión, isquemia ventricular, o TVP masiva con las extremidades gangrena).

AGENTES TROMBOLÍTICOS Y REGÍMENES DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE TVP/ PE:

✓ **estreptoquinasa:** 250.000 unidades IV durante 30 minutos, seguido por una infusión IV continua de 100.000 unidades / hora durante 24 horas (PE) o 24 a 72 horas (TVP).

✓ **uroquinasa:** en EP, 4.400 unidades internacionales / kg IV durante 10 minutos seguido de 4.400 unidades internacionales / kg / hora durante 12 a 24 horas.

✓ **alteplasa:** en EP, 100 mg por vía iv durante 2 horas.

Monitorización: El TTPa debe medirse después de la finalización de la terapia trombolítica. Si el TTPa es <80 segundos, una infusión de HNF debe ser iniciada y ajustarse para mantener el TTPa en el rango terapéutico. Si en el postratamiento, el PTTa es > 80 segundos, hay que volver a medir cada 2 a 4 horas e iniciar infusión de HNF si el TTPa es <80 segundos.

La **TROMBECTOMÍA VENOSA** puede realizarse para eliminar una obstrucción masiva de trombo en un paciente con trombosis venosa iliofemoral significativo, particularmente si el paciente no es un candidato o no ha respondido a la trombolisis. Estos pacientes necesitan anticoagulación indefinida oral para mantener un INR de 2,5 (intervalo de 2,0 a 3,0).

Consideraciones farmacoeconómicas

- La hospitalización es el principal coste en el tratamiento del TEV. Aunque el coste de adquisición de HBPMs y fondaparinux son mayores q HNF, evitar la hospitalización reduce significativamente los costes totales en TEV.
- Un análisis costo-efectividad sugiere que el tratamiento con HBPMs es más costo-efectivo que el tratamiento con HNF, tanto en pacientes ingresados como ambulatorios.

Evaluación de resultados

- Los pacientes deben ser monitorizados para la resolución de los síntomas, desarrollo de trombosis recurrente, y síntomas de síndrome postrombótico, así como por los efectos adversos de los tratamientos descritos.
- La hemoglobina, el hematocrito y la presión arterial debe ser monitorizada cuidadosamente para detectar sangrado por la terapia anticoagulante.
- Pruebas de coagulación (TTPa, TP, INR) se debe realizar antes de iniciar terapia para establecer los valores basales del paciente y guiar anticoagulación más tarde.
- Los pacientes ambulatorios que toman warfarina deben ser interrogados sobre otros medicamentos, adherencia y síntomas relacionados con hemorragias y complicaciones tromboembólicas. Cualquier cambio en la medicación concomitante deben ser cuidadosamente explorado.