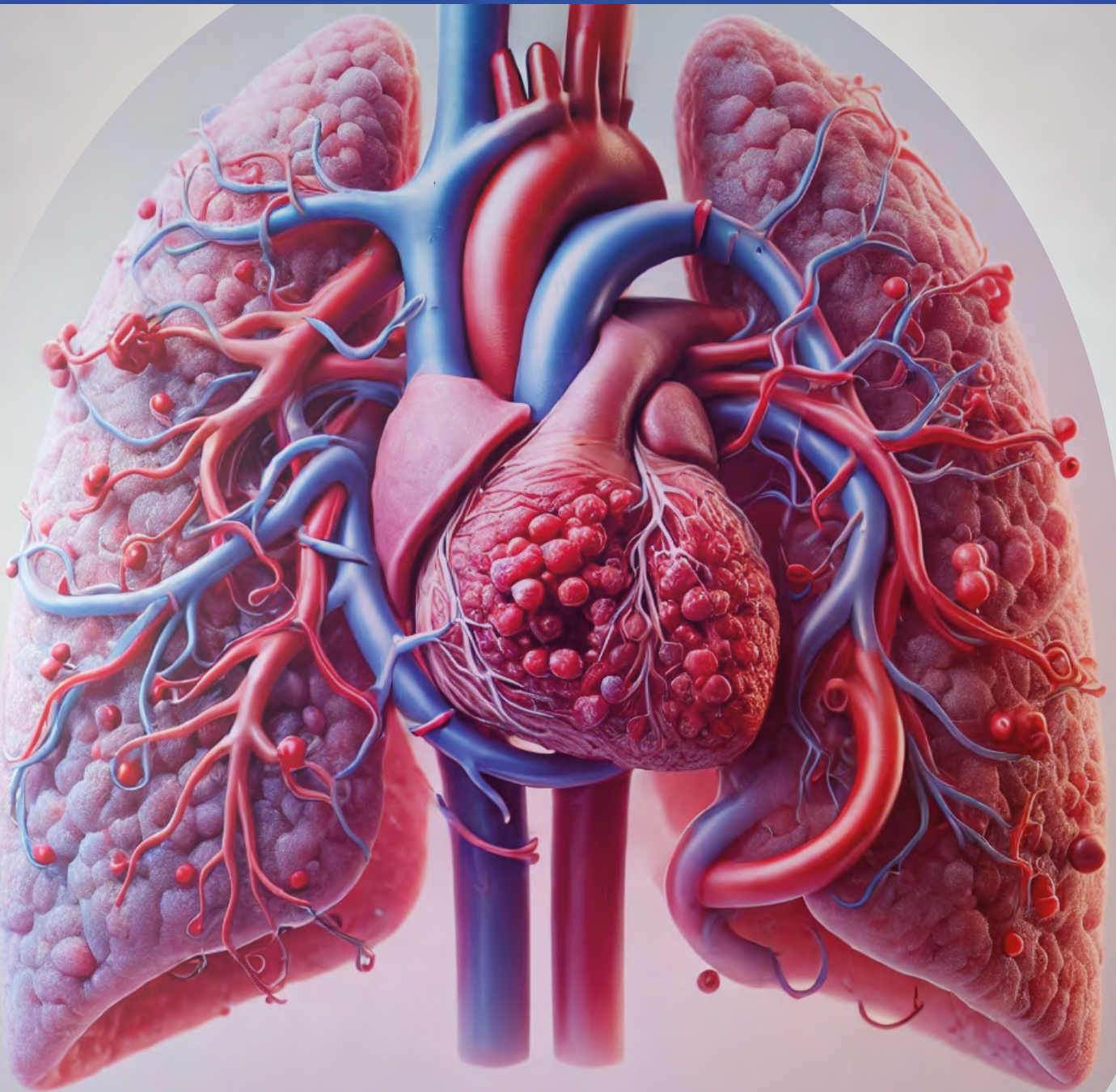


HEMATOLOGIA

Número extraordinario

CONSENSO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE
LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA



Volumen 29
Número Extraordinario
MAYO 2025



Sociedad Argentina
de Hematología





AXEPIN

APIXABAN 2,5 - 5 MG

Anticoagulante
eficaz y seguro

- Significativa reducción del riesgo de TVP/EP con menor riesgo de sangrado.
- Mayor reducción del riesgo de accidente cerebrovascular/embolia sistémica que warfarina.
- En el tratamiento de la TVP/EP eficacia comparable con enoxaparina y warfarina con menor tasa de sangrado.



PRESENTACIÓN: Axepin 2,5 / 5:
60 comprimidos recubiertos.

AXEPIN 2,5 / 5 se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista se encuentra indizada en: SCIELO, NÚCLEO BÁSICO, LATINDEX, DIALNET, LILACS, SIIC Data Bases, BIREME BRASIL, REDIB, DOAJ.



latindex

Dialnet



ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



REDIB

DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Comisión Directiva

Presidenta: Dra. Juliana Martínez Rolón – Fundaleu, CABA, Argentina. **Vice-Presidenta:** Dra. María Marta Rivas – Hospital Austral, Pilar, Provincia de Bs As, Argentina. **Secretaria General:** Dra. Natalia Schütz – Hospital Italiano, CABA, Argentina.

Secretaria de Actas: Dra. Silvina Palmer – Hospital Británico, CABA, Argentina.

Tesorera: Dra. Silvana Cugliari – Instituto A. Roffo, CABA, Argentina.

Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

Secretario de Redacción: Dr. Fernando Chuliber, Hospital Italiano, CABA.

Comité Editor

Carricondo, Emiliano - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina

Rosa, Claudio - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Mariela Escalante
Producción y Comercialización

Glicela Díaz
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe
Corrector Gramatical

Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Ávalos Gómez, Vanesa
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Aversa, Luis
Hospital de Niños "R Gutiérrez", CABA, Argentina

Baques, Alejandra
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lisa
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura
King's College London, UK

Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

Casais, Patricia
Centro de Hematología Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Castro Rios, Miguel
Centro de Hematología Clínica de San Isidro. Bs. As., Argentina

Claudio, Rosa
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Corzo, Ariel
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Cugliari, M. Silvana
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - UBA. CABA, Argentina

Custidiano, Rosario
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

De Goycochea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire

Vaudois). Lausanne - Suiza

Donato, Hugo
Hospital de Niños, San Justo. Bs. As., Argentina

Duarte, Patricia
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina

Enrico, Alicia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Erramouspe, Beatriz
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

Feliu, Aurora
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Fernández, Isolda
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. Favalaro. CABA, Argentina

Gamberale, Romina
Instituto de Medicina Experimental (IMEX). CONICET, Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina

Goedelman, Carolina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Gonzalez, Jaqueline
Hospital C. G. Durand. CABA, Argentina

Gutierrez, Marina
Laboratorio de Análisis Clínicos - Centro Rossi. CABA, Argentina

Heller, Paula
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

Kuperman, Silvina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Kusminsky, Gustavo
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Lazarowski, Alberto
Fac. Farmacia y Bioquímica UBA. CABA, Argentina

Maneyro, Alberto
Complejo Médico Churruca-Visca. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina

Mateos, María Victoria
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/IBSAL. España

Milone, Jorge
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatriz
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

Oleastro, Matías
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina

Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina

Ponzinibbio, Carlos
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Prates, Virginia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Quarochioni, Micaela
Hospital Británico. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina
Fundaleu. CABA, Argentina

Rey, Irene
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

Rojas, Francisca
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Rossetti, Estefanía
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Rossi, Andrea
Fundación Favalaro. CABA, Argentina

Rosso, Diego
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Sackman, Federico
Fundaleu. CABA, Argentina

Schattner, Mirta
CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina

Sciucatti, Gabriela
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina

Shultz, Natalia
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Slavutsky, Irma
Instituto de Medicina Experimental. (CONICET Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires). CABA, Argentina

Stemmelin, Germán
Hospital Británico. CABA, Argentina

Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Varela, Ana
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

VijnovichBaron, Anahí
Centro de Patología y Citología CEPACIT. CABA, Argentina

Wannesson, Luciano
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 29 N° Extraordinario Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa.

Publicado en mayo de 2025 • Buenos Aires, Argentina

Edición: Sociedad Argentina de Hematología: Julián Álvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485

www.sah.org.ar / e-mail: revista@sah.org.ar / contacto: Mariela Escalante

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual N° 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor

OPEN ACCESS

CLEXANE[®]

(enoxaparina sódica)

Exclusivo dispositivo de seguridad
SAFETY LOCK[®]

sanofi

Para ver información del producto, escanear QR.



Argentina



Chile



Paraguay



Uruguay

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS.

Mayor información disponible a petición.

Argentina: Sanofi-Aventis Argentina S.A. - Tucumán 1, Piso 4º, C1049AAA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Tel: (011) 4732-5000 - www.sanofi.com.ar

Chile: Sanofi-aventis de Chile S.A. - Av. Presidente Riesco 5435, of. 1802, Las Condes, Santiago, Chile Tel: 233408400 - www.sanofi.cl

Paraguay: Sanofi-Aventis Paraguay S.A - Edificio SkyPark, Aviadores del Chaco N° 2581, Torre 2, Piso 13, Asunción, Paraguay. Tel: (595) 21 288 1000 - www.sanofi.com.py

Uruguay: Sanofi-aventis Uruguay S.A. - Héctor Miranda 2361 Oficina 1001, CP 11300 - Montevideo. Tel: 2710 3710 - www.sanofi.com.uy

MAT-AR-2300687-1.0-04/2023.

CONSENSO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA
en colaboración con la
SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

CONSENSO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOS

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA
Y SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Editor por la Sociedad Argentina de Hematología: José M. Ceresetto¹

Editores por la Sociedad Argentina de Cardiología: Maximiliano de Abreu², Ignacio Bluro³, Jorge Bilbao⁴, José Bonorino⁴.

Coordinador: Federico Bottaro¹

Secretarios: Juan Bacigalupe¹, Pedro Touzas³, Germán Busch⁴

Autores: Roberto Agüero⁵, Analía Aquieri⁵, María Esther Aris Cancela^{4,6}, Sergio Baratta⁴, Gustavo Bastianelli⁴, Fernando Belcastro⁶, Patricia Casais⁷, Yanina Castillo Costa⁸, Paulo Colimodio⁴, Juan Pablo Costabel⁶, Ricardo Costantini⁴, Jorge Estrada⁹, Daniel Fassi¹⁰, Alejandra Ferro¹¹, Carlos Fondevila⁸, Esteban Gándara¹¹, Fernando Garagoli³, Carla Giumelli¹², Héctor Gómez Santa María¹³, Nicolás González¹³, Carina Gumpel¹⁴, Mateo Iwanowski⁴, Jorge Korin¹⁵, Alejandra Martí², Guillermo Migliaro¹, Marcelo Nahin², Juan Agustín Noya¹, Verónica Privitera³, Gastón Procopio¹⁶, Dolores Puente¹⁶, Claudio Rosa⁴, Andrea Rossi¹⁶, Ignacio Seropian³, David Smith³, Guillermo Vaccarino⁴, Maximiliano Villagra Iturre³, Susana Viñuales³, Verónica Volberg⁵, Juan Wolcan².

Revisores: Ernesto Duronto¹⁶, Marcelo Cassei¹⁷, Miguel González¹³, Miguel Castro Ríos¹⁸.

¹Hospital Británico de Buenos Aires, CABA; ²Hospital el Cruce Néstor Kirchner de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires; ³Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA; ⁴Hospital Universitario Austral, provincia de Buenos Aires; ⁵Hospital Nacional de Clinicas Gral San Martín, CABA; ⁶Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), CABA; ⁷Hospital de Agudos Bernardino Rivadavia, CABA; ⁸Sanatorio Bazterrica, CABA; ⁹Hospital Cosme Argerich, CABA; ¹⁰Clínica de la Esperanza, CABA; ¹¹Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata, provincia de Buenos Aires; ¹²Instituto de cardiología de Corrientes Juan Fco Cabral, Corrientes; ¹³Sanatorio Finochietto, CABA; ¹⁴Hospital Privado de Rosario, Santa Fe; ¹⁵Sanatorio de los Arcos, CABA; ¹⁶Hospital Universitario Fundación Favaloro, CABA; ¹⁷Clínica Olivos, provincia de Buenos Aires; ¹⁸Centro de Hematología Clínica de San Isidro, provincial de Buenos Aires.

Contacto: Dr. José M Ceresetto, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina

Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes orales directos
Angio-TC: angiotomografía pulmonar computarizada
AVK: antagonistas de la vitamina K
ETV: enfermedad tromboembólica venosa
FVCI: filtro de vena cava inferior
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HNF: heparina no fraccionada
HTP: hipertensión pulmonar
HTPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
IRC: insuficiencia renal crónica
SAF: síndrome antifosfolípido
SMT: síndrome de May-Thurner
SPT: síndrome postrombótico
TEP: tromboembolismo pulmonar
TGC: terapia guiada por catéter
TVP: trombosis venosa profunda
TVPAC: TVP asociada a catéteres
TVPD: trombosis venosa profunda distal
TVS: trombosis venosa superficial
USAT: trombólisis acelerada por ultrasonido
RIN: razón internacional normatizada



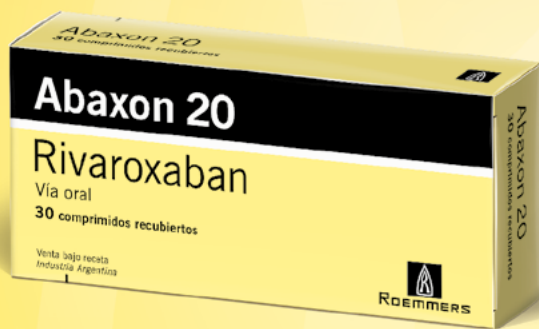
LÍNEA
CARDIOLÓGICA
ROEMMERS

ABAXON

RIVAROXABAN

Ixipen
Apixaban

**Anticoagulación eficiente,
simple y segura**



PRESENTACIONES

**ABAXON 2,5 mg comprimidos recubiertos por 30 • ABAXON 10 mg comprimidos recubiertos por 10 y por 30
ABAXON 15 mg comprimidos recubiertos por 30 • ABAXON 20 mg comprimidos recubiertos por 30**

IXIPEN 2,5 mg comprimidos recubiertos por 60 • IXIPEN 5 mg comprimidos recubiertos por 60



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

Índice

1. Métodos: Alcance, población y objetivos	14
2. Introducción	18
2.1 Definición y clasificación.....	18
2.2 Epidemiología	18
2.3 Factores asociados con el desarrollo de la ETV.....	18
2.4 Otros factores de riesgo de ETV	18
2.5 Definición de las etapas del tratamiento	20
3. Diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa	24
3.1 Presentación clínica TVP-TEP.....	24
3.2 ETV: probabilidad pre-test, puntajes (scores) validados. ¿Cómo evaluar la probabilidad clínica de TVP y TEP ante la sospecha?.....	25
3.3.1 Algoritmo de diagnóstico de TVP y de TEP ¿Cuál es la utilidad del dímero-D en el diagnóstico de ETV?.....	27
3.3.2 ¿Cuál es el papel del dímero-D en el diagnóstico de TVP y TEP en pacientes embarazadas?.....	28
3.4.1 ¿Qué estudios de dímero-D están validados para excluir ETV?.....	30
3.4.2 ¿Es válido utilizar los puntos de corte de dímero-D ajustados por edad para la exclusión de TEP?	32
3.5 Estudios de imágenes para el diagnóstico de ETV	33
3.5.1 Angio-TC en el diagnóstico de TEP	33
3.5.2 Centellograma ventilación-perfusión (centellograma V/Q) en el diagnóstico de TEP.....	36
3.5.3 Ecografía Doppler en el diagnóstico de ETV.....	36
3.5.4 Angiografía pulmonar	37
3.6 Rastreo de cáncer y trombofilias en pacientes con ETV. ¿Es necesario? ¿Cuándo?.....	37
3.6.1 ETV y nuevo cáncer.....	37
3.6.2 ETV y estudio de trombofilia.....	38
4. Estratificación de riesgos	44
4.1 Estratificación pronóstica de la TVP y del TEP ¿Cómo estratificar el riesgo clínico (pronóstico) de la TVP y el TEP?.....	44
4.1.1 Estratificación de riesgo en el TEP	44
4.1.2 Diagnóstico de dilatación, disfunción y fallo de ventrículo derecho (VD). ¿Qué métodos diagnósticos y qué criterios los definen?	44
4.1.3 Combinación de marcadores de riesgo para la estratificación del TEP	46
4.1.4 Riesgo de recurrencia en la ETV.....	47
4.2 Riesgo de sangrado durante el tratamiento: puntajes. ¿Cómo evaluar el riesgo de sangrado del tratamiento anticoagulante?	48
4.2.1 Predictores de riesgo de sangrado.....	48
4.3 Trombo en tránsito. ¿Cuál es su implicación pronóstica y terapéutica?	50
5. Tratamiento general y anticoagulación de la ETV	56
5.1 Manejo domiciliario de la ETV	56
5.1.1 ¿Qué pacientes con TVP pueden ser tratados en forma ambulatoria?	56
5.1.2 ¿Qué pacientes con TEP pueden ser tratados en forma ambulatoria?.....	56
5.2 Medidas generales en TVP-TEP: deambulación, medias compresivas. ¿Qué medidas generales se deben considerar para el manejo de la ETV?.....	57
5.3 Tratamiento anticoagulante en TVP y TEP de bajo riesgo: heparinas, fondaparinux, ACOD, AVK. En pacientes con TVP y/o TEP de bajo riesgo, ¿Qué esquema anticoagulante se recomienda?.....	58
5.4 ¿Se debe mantener la aspirina en pacientes que la vienen recibiendo? ¿Existe beneficio en agregar aspirina al tratamiento anticoagulante?.....	60
6. Tratamiento no anticoagulante de la ETV. ¿En qué pacientes debemos tener consideraciones diferentes de la anticoagulación?	68
6.1 Tratamiento fibrinolítico y mecánico en la TVP. ¿Qué pacientes pueden beneficiarse con el tratamiento fibrinolítico y/o mecánico?.....	68
6.2 Soporte general en el TEP de moderado-alto riesgo: expansión con volumen, diuréticos, inotrópicos, vasopresores. Soporte ventilatorio. ECMO.....	69
6.2.1 ¿Qué medidas de soporte clínicas y hemodinámicas pueden ser beneficiosas en pacientes con TEP de moderado-alto riesgo?... ..	69
6.2.1.1 Administración de oxígeno y soporte ventilatorio	70
6.2.1.2 Expansiones y diuréticos.....	70
6.2.1.3 Inotrópicos, inodilatadores y vasopresores	71
6.2.1.4 Vasodilatadores pulmonares	71
6.2.1.5 Asistencia circulatoria mecánica: membrana de oxigenación extracorpórea venoarterial (ECMO VA)	71
6.3 Tratamiento fibrinolítico y mecánico en TEP de moderado-alto riesgo.....	72
6.3.1 Fibrinolíticos sistémicos (dosis plena o media dosis).....	72
6.3.2 Terapia guiada por catéter y cirugía en el TEP de riesgo intermedio y de alto riesgo. ¿En qué pacientes puede ser beneficioso el tratamiento guiado por catéter o quirúrgico?	74
6.3.2.1 Terapia guiada por catéter	74
6.3.2.2 Trombectomía quirúrgica en el TEP.....	77

6.3.3 ¿Qué consideraciones se deben tener con la anticoagulación en potenciales candidatos a la fibrinólisis, al tratamiento mecánico o quirúrgico?.....	78
6.4 Filtros de vena cava inferior: indicación y remoción.....	80
6.4.1 ¿Cuándo puede ser beneficiosa la colocación de un filtro de vena cava inferior en pacientes con ETV?.....	80
6.4.2 ¿Cómo es el manejo de la anticoagulación en pacientes con filtros remanentes?.....	81
7. Seguimiento del paciente anticoagulado. Control clínico, control de anticoagulación y necesidad de métodos complementarios. Desarrollo de HTPTC. ¿Cómo manejar el tratamiento anticoagulante en caso de sangrados? ¿Cuándo se necesitan métodos complementarios de laboratorio en el manejo del tratamiento anticoagulante?.....	90
7.1 ¿Cuál es el método de elección para el control de la anticoagulación con AVK?.....	90
7.2.1 ¿Cuál es el método ideal para la monitorización de la anticoagulación con HNF?.....	91
7.2.2 ¿Cómo se determina el rango de anticoagulación con APTT y con actividad anti-Xa?.....	92
7.3 ¿Cuándo se requiere el control de la anticoagulación con HBPM o pentasacáridos?.....	92
7.4 ¿Cuándo se puede considerar el control de la anticoagulación con ACOD?.....	93
7.5 ¿En quiénes y cómo debe hacerse la pesquisa de HTPTC y enfermedad tromboembólica crónica?.....	95
7.6 ¿Cómo manejar el tratamiento anticoagulante en caso de sangrados?.....	97
7.6.1 Reversores inespecíficos de fármacos anticoagulantes.....	100
7.6.2 Reversores específicos de agentes anticoagulantes.....	100
7.7 Manejo de recaída trombótica en ETV.....	102
8. Duración del tratamiento anticoagulante en la ETV. Tratamiento extendido. Prevención de ETV con fármacos no anticoagulantes.....	108
8.1 Tratamiento primario de la ETV. ¿Cuánto debe durar el tratamiento anticoagulante primario en la ETV?.....	108
8.2 Tratamiento extendido o secundario: ACOD y AVK, dosis convencional y dosis bajas. ¿En qué casos se debe indicar un tratamiento extendido, con qué fármacos y en qué dosis?.....	109
8.2.1 Opciones de tratamiento extendido.....	110
8.3 Prevención secundaria con otros fármacos: aspirina, estatinas, inhibidores PCSK9, inhibidores SGLT2 y fármacos veno-activos. ¿Qué fármacos pueden reducir las recurrencias de ETV una vez finalizada la anticoagulación?.....	111
8.3.1 Aspirina en prevención secundaria de ETV.....	111
8.3.2 Estatinas en prevención secundaria de ETV.....	111
8.3.3 Inhibidores de PCSK9 en prevención de ETV.....	111
8.3.4 Hipoglucemiantes y ETV.....	111
8.3.5 Fármacos veno-activos.....	111
9. Poblaciones especiales.....	116
9.1 Tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer.....	116
9.1.1 ¿Qué tratamiento anticoagulante deben recibir los pacientes con ETV y cáncer?.....	116
9.1.1.1 Tratamiento inicial.....	116
9.1.1.2 Tratamiento primario.....	117
9.1.1.2.1 ¿Cuándo NO usar ACOD en trombosis y cáncer?.....	118
9.1.1.3 ¿Cuánto tiempo de anticoagulación deben recibir los pacientes con ETV y cáncer? ¿Qué pacientes deben recibir tratamiento extendido?.....	119
9.1.2 Manejo de las recurrencias en pacientes con cáncer bajo tratamiento anticoagulante.....	120
9.2 Tratamiento de la ETV en pacientes con insuficiencia renal crónica.....	120
9.2.1 ¿Qué tratamiento anticoagulante deben recibir los pacientes con insuficiencia renal crónica y enfermedad tromboembólica venosa?.....	120
9.2.1.1 Anticoagulación parenteral para la ETV en la insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal terminal.....	120
9.2.1.2 Anticoagulantes orales para la ETV en la IRC moderada a grave.....	121
9.3 Tratamiento de la ETV en el embarazo y el puerperio.....	122
9.3.1. ¿Qué tratamiento anticoagulante deben recibir las pacientes con ETV durante el embarazo o puerperio?.....	122
9.3.2 Terapia fibrinolítica en embarazo.....	125
9.3.3 Filtro de vena cava inferior.....	125
9.4 Síndrome de May-Thurner.....	125
9.4.1 ¿Cuándo debemos sospechar un síndrome de May-Thurner? ¿Cómo tratarlo?.....	125
9.5 Tratamiento de la ETV en pacientes con trombofilia.....	127
9.5.1 ¿Qué ajustes deben hacerse en el tratamiento anticoagulante en pacientes con trombofilia?.....	127
9.5.1.1 Recomendaciones con respecto al control de la anticoagulación durante la fase de tratamiento inicial en pacientes con trombofilia.....	127
9.5.1.2 Recomendaciones con respecto al control de la anticoagulación durante la fase de tratamiento primario y extendido en pacientes con trombofilia.....	128
10. Síndrome posttrombótico.....	136
10.1 ¿Cuáles son los predictores para el desarrollo de síndrome posttrombótico?.....	136
10.2 ¿Qué medidas reducen el desarrollo de SPT?.....	137
10.3 ¿Qué tratamientos se recomiendan en el SPT?.....	138
11. Situaciones especiales.....	142
11.1 TVP de miembros superiores asociada a catéteres ¿Qué particularidades considerar para el tratamiento de TVP asociadas a catéteres?.....	142

11.2 Síndrome del opérculo torácico. ¿Cómo realizar el diagnóstico y tratamiento en la TVP asociada al síndrome del opérculo torácico?	143
11.3 TVP de miembros inferiores distales ¿Qué particularidades considerar para el tratamiento de TVP de miembros inferiores distales?	144
11.4 Trombosis venosa superficial	145
11.4.1 ¿Qué particularidades considerar para el tratamiento de la trombosis venosa superficial?	145
11.4.2 ¿Cómo y cuándo tratar una trombosis venosa superficial?	146
12. Antifactor XI. ¿El futuro?	152
13. Gestión institucional del paciente con patología trombótica	156
Clínicas de anticoagulación y Grupos de Respuesta rápida al embolismo de pulmón.	
Papel de las clínicas de anticoagulación para el manejo de los antagonistas de la vitamina K y anticoagulantes directos	



Eficacia y seguridad
en eventos
tromboembólicos con
dosis fija

PRAXANT[®]

APIXABÁN

Presentaciones:

2,5 mg x 60 comprimidos recubiertos

5 mg x 60 comprimidos recubiertos

REMIVOX[®]

RIVAROXABÁN

Presentaciones:

10 mg x 10 y 30 comprimidos recubiertos

15 mg x 28 comprimidos recubiertos

20 mg x 28 comprimidos recubiertos

+ info

0800-333-3532 / www.elea.com

Cardiometabolismo

Pasión por lo que hacemos



Elea



Métodos: Alcance, población y objetivos

CAPÍTULO 1. MÉTODOS: ALCANCE, POBLACIÓN Y OBJETIVOS

Los Consensos son documentos elaborados por comisiones designadas para ese fin específico, mediante una metodología sistemática, con la finalidad de ayudar a los médicos asistenciales y a los pacientes en la toma de decisiones relacionadas con la prevención, el diagnóstico y/o el tratamiento de determinadas entidades clínicas.

- Generalidades. Valor de las Guías de Práctica Clínica (GPC) desarrolladas localmente.

En la Argentina no contamos con guías elaboradas con una metodología sistemática desarrolladas por sociedades científicas locales para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Habitualmente, los médicos asistenciales basan sus decisiones clínicas en guías internacionales y/o literatura médica desarrollada en otras partes del mundo, y que han servido de base para la confección de documentos adaptados a la realidad latinoamericana con los que contamos actualmente y que tienen gran utilidad como herramienta para la toma de decisiones en prevención, diagnóstico y tratamiento de la ETV.

Nuestra región y su sistema sanitario presentan algunas características estructurales que determinan cierta desigualdad para el acceso al sistema de salud, a los métodos diagnósticos y a los tratamientos recomendados, en el tiempo y forma que exige esta patología. Tales particularidades resaltan el valor de los consensos y guías desarrolladas localmente, debido a que todas esas características estructurales, como también los aspectos culturales de nuestra población y de la comunidad sanitaria, son considerados para la generación de recomendaciones clínicas y estrategias sanitarias.

- Objetivo general del documento y alcance

Los objetivos abarcan aspectos asistenciales, docentes y de gestión, entre otros. Sin embargo, resaltamos que el objetivo primario de este Consenso es colaborar con los médicos asistenciales en la mejor toma de decisiones para el diagnóstico y tratamiento de la ETV, con recomendaciones desarrolladas sobre la base de la realidad y las particularidades de nuestro sistema sanitario y región.

La implementación de los consensos y guías genera un impacto sanitario que excede el beneficio del paciente individual. Contamos con evidencia científica que confirma un beneficio en términos de mejoras

en la atención médica, mejora de los resultados en salud, optimización de recursos de salud, minimización del error médico y promoción de la equidad en la atención sanitaria. Secundariamente, contamos con que la difusión de este documento generará todos los beneficios sanitarios propios de la implementación de este tipo de herramientas.

El público objetivo incluye a los protagonistas principales que son los pacientes, médicos clínicos, emergentólogos, generalistas, internistas, hematólogos, cardiólogos, intensivistas, anestesiólogos, cirujanos vasculares e intervencionistas (hemodinamistas y cirujanos cardiovasculares), al mismo tiempo que todas las especialidades conexas, como los especialistas en imágenes, bioquímicos, enfermería, kinesología y oncología, entre muchas otras.

Las recomendaciones surgidas no pretenden servir ni interpretarse como un estándar de cuidado, aunque conforman una guía basada en evidencia científica para orientar a los médicos en la toma de decisiones, que además deberán ajustarse a la situación clínica de cada paciente, su entorno, sus preferencias, la disponibilidad de recursos, entre muchas otras variables.

- Tiempo de elaboración

El tiempo total de elaboración fue de 8 meses.

- Metodología

Para el desarrollo de este documento se siguió la recomendación del Reglamento para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) (<https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2024/03/consensos-reglamentos-desarrollo-guias-clinicas.pdf>), con el aval de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH).

- Miembros del comité de redacción

El grupo de trabajo estuvo conformado por médicos internistas, especialistas en clínica médica, cardiólogos clínicos, cardiólogos intensivistas, hemodinamistas, especialistas en enfermedad vascular, especialistas en imágenes cardiovasculares, hematólogos, bioquímicos especialistas en hemostasia y trombosis y metodólogos con experiencia en la elaboración de estos documentos.

- Descripción de la selección de la evidencia y recomendaciones

Se seleccionó la evidencia científica priorizando estudios de mayor calidad metodológica como grandes ensayos aleatorizados y metanálisis, seguidos de grandes estudios observacionales, y finalmente

pequeños estudios no experimentales y series de casos. La clase de recomendación (I, IIa, IIb o III) y el nivel de evidencia (A, B o C) se establecieron siguiendo la normativa del Reglamento para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología.

- Declaración de conflictos de interés e independencia editorial

Todos los participantes declararon sus conflictos de interés. Estos fueron administrados por los directores del Consenso para la conformación de los grupos de trabajo, de acuerdo con el Reglamento para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología. La totalidad de los miembros participantes en la elaboración del documento, incluidos directores y coordinadores, no recibieron honorarios para el desarrollo del do-

cumento. Las sociedades intervinientes (SAC-SAH) financiaron los costos de publicación de la GPC sin apoyo de la industria farmacéutica.

- Revisión del documento

Se definió un Comité de Revisión externo siguiendo la recomendación del Reglamento para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología. Para su conformación se designaron profesionales con amplia experiencia en el tema de la guía. Los miembros no participaron en la elaboración del manuscrito, como tampoco en la redacción de las recomendaciones. La revisión del documento por el comité tuvo carácter vinculante. El documento final no fue publicado hasta lograr un acuerdo total en su contenido entre el Comité de Redacción y el Comité de Revisión.

Introducción a la enfermedad tromboembólica venosa

CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

2.1 Definición y clasificación

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es un proceso desencadenado por la activación de la coagulación, como consecuencia de la desregulación o pérdida de los mecanismos inhibitorios que, en circunstancias fisiológicas, impiden la formación del trombo (fibrinólisis), caracterizado por la aparición de un coágulo, principalmente conformado por glóbulos rojos comprimidos (polihedrocitos), plaquetas y fibrina, en el sistema venoso profundo, que puede extenderse, fragmentar y embolizar la circulación pulmonar. Esta entidad incluye fundamentalmente la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo de pulmón (TEP)⁽¹⁾.

La TVP de miembros inferiores, la localización más frecuente, habitualmente se clasifica como TVP proximal cuando afecta al territorio iliofemoral y/o poplíteo, o TVP distal cuando compromete las venas tibiales o perónea, las venas soleares y/o las venas de los músculos gastrocnemios.

2.2 Epidemiología

La tasa de incidencia anual de ETV ronda entre 0,75 y 2,69 casos por 1000 individuos, y llega a triplicar la incidencia en la población mayor de 70 años⁽²⁾.

La ETV es la tercera causa de muerte cardiovascular luego del infarto y el accidente cerebrovascular y es considerada la principal causa prevenible de muerte hospitalaria. La mortalidad por ETV se mantuvo estable desde 2008 y se ha incrementado desde la pandemia por COVID-19. La dificultad en reducir la mortalidad por ETV se debe a la elevada tasa de recurrencia en determinadas situaciones clínicas y por la subutilización de medidas de profilaxis, a pesar de la existencia de programas de mejoras⁽³⁾.

En la Argentina contamos con escasos datos epidemiológicos. Las estadísticas vitales de nuestro país no definen a la ETV y/o al TEP como causa individual de muerte, lo que dificulta su estimación. En el año 2005, un estudio desarrollado en un centro universitario mostró una incidencia de ETV de 4 cada 1000 pacientes hospitalizados (IC 95% 3,7 a 4,2%)⁽⁴⁾. Otro centro de alta complejidad con un registro institucional de ETV informó una tasa de incidencia cruda de ETV en pacientes hospitalizados de 0,49 casos cada 1000 pacientes/día, observando un incre-

mento con la edad de hasta 1 por cada 100 pacientes/día a partir de los 80 años⁽⁵⁾.

2.3 Factores asociados con el desarrollo de la ETV

La presencia de factores asociados al desarrollo de ETV y su persistencia tienen implicaciones en la selección del tratamiento, en su duración y en la recurrencia. Estos factores se clasifican como mayores o menores de acuerdo con la magnitud de su asociación con el desarrollo de ETV, y como permanentes o transitorios de acuerdo con su persistencia. Su presencia se asocia con desarrollo de ETV y su persistencia en el tiempo, con la recurrencia de ETV. La Tabla 1 muestra los principales factores de riesgo (FR) para el desarrollo de ETV y la magnitud de su asociación, de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)⁽⁶⁾.

Según su riesgo de recurrencia se distinguen en orden decreciente: provocados por factor de riesgo persistente (por ejemplo: cáncer activo con metástasis), no provocados y provocados por factor de riesgo transitorio (por ejemplo: cirugía general) (Figura 1).

Aquellos casos de ETV asociados a alguno de los factores de riesgo enunciados en la Tabla 1 se consideran “con desencadenantes”. Se consideran “sin desencadenantes” o idiopáticos aquellos que no se encuentran asociados a estos factores de riesgo ambientales o adquiridos, por ejemplo, las trombofilias hereditarias, sexo masculino, edad avanzada. Aproximadamente el 50% de los casos de ETV no se asocian a cirugía, traumatismo, inmovilización o cáncer (tromboembolismo sin desencadenantes o idiopático). Entre los pacientes con desencadenante, la cirugía mayor y el cáncer son los más frecuentes. La superposición de más de un factor de riesgo para ETV se presenta en el 50% de estos casos, aproximadamente⁽⁶⁾.

2.4 Otros factores de riesgo de ETV

Además de los factores asociados con el desarrollo de ETV ya enumerados, existe una serie de factores de riesgo también asociados con la ETV, aunque de menor magnitud.⁽⁷⁻¹⁰⁾ Si bien los resultados de los diferentes estudios observacionales que exploraron estas asociaciones son heterogéneos, existe una repetición de hallazgos que sugieren una relación consistente entre la edad, la obesidad, el tabaquismo y

Figura 1. Imagen conceptual que vincula la presencia y/o la persistencia de factores de riesgo con el riesgo de recurrencia de ETV

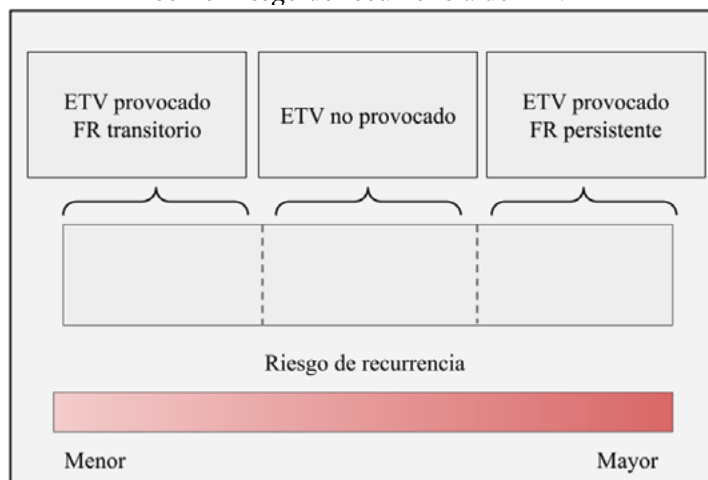


Tabla 1. Clasificación de factores asociados a ETV. Modificada de Kearon y cols. ⁽⁶⁾

Factores transitorios mayores (3 meses previos)	Incremento de riesgo
Cirugía general MAYOR con duración > 30 minutos	> 10 veces
Enfermedad aguda con internación en reposo > 3 días	
Traumatismo	
Cesárea	
Factores transitorios menores (2 meses previos)	3 a 10 veces
Cirugía general con duración < 30 minutos	
Cirugía laparoscópica, artroscopia	
Enfermedad aguda con internación < 3 días	
Terapia con estrógenos (anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal)	
Embarazo y puerperio	
Patología aguda con reposo domiciliario en cama > 3 días	
Lesión de miembros inferiores con escasa movilidad durante más de 3 días. Yeso o Walker de miembros inferiores	> 2 veces
Viajes prolongados (mayor de 6 horas)	
Factores persistentes	
Cáncer activo incluida la patología oncohematológica	> 6 veces
Enfermedad inflamatoria intestinal	> 2 veces
Enfermedad autoinmune (SAFL, artritis reumatoide)	
Infecciones crónicas	
Inmovilidad prolongada (lesión medular, hemiplejía)	
Sin desencadenantes	
Sin ninguno de los previos	

el sexo masculino con el desarrollo de ETV y menos robusta con las dislipidemias, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes. Estas asociaciones presentaron un riesgo relativo (RR) o *hazard ratio* (HR) entre 1.3 y 2 mostrando menor magnitud que la que presentan con la enfermedad tromboembólica arterial.⁽¹¹⁾ En este sentido, algunos estudios han hallado una asociación entre la ETV y mayor riesgo de eventos cardiovasculares arteriales, con un incremento de eventos cercano al 20%.^(12,13) Esta asociación parece ser más evidente en pacientes con ETV sin desencadenantes.⁽¹⁴⁾

2.5 Definición de las etapas del tratamiento

El tratamiento de la ETV es un proceso continuo. Sin embargo, se pueden definir tres etapas, con características particulares en cada una de ellas (Figura 2).

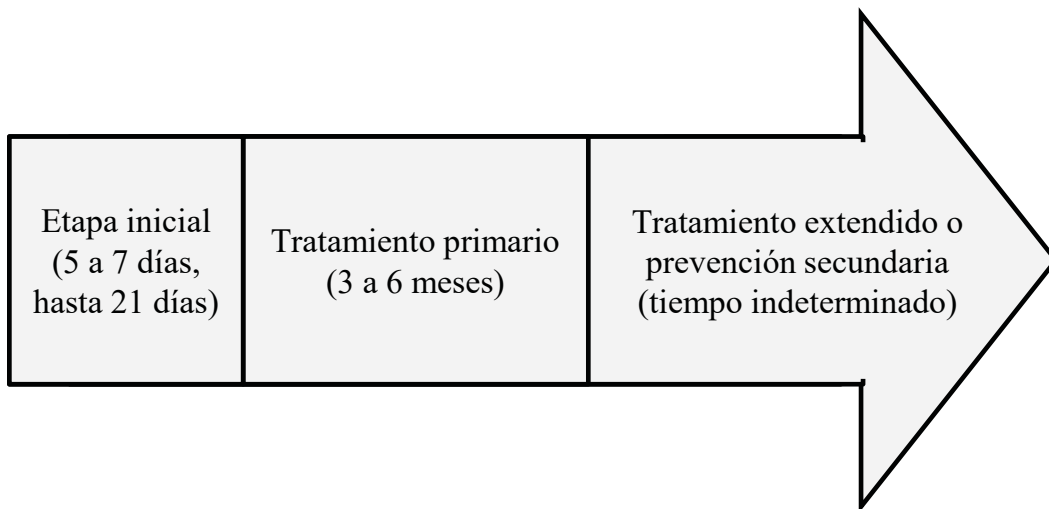
Etapa inicial: los primeros 5 a 7 días (hasta 21 días) de tratamiento parenteral (heparina, heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux) u oral con algunos anticoagulantes orales directos (ACOD) (rivaroxabán y apixabán) con dosis de carga y duración correspondiente a cada anticoagulante.

Etapa de tratamiento primario: los primeros tres a seis meses de tratamiento (antagonistas de la vitamina K [AVK], ACOD, HBPM).

Tratamiento extendido o prevención secundaria: luego de los primeros tres a seis meses de tratamiento, continuación del tratamiento sin fecha definida de finalización y reevaluación periódica del balance riesgo/beneficio (AVK, ACOD, HBPM).

Durante el desarrollo de este documento utilizaremos esas definiciones para unificar criterios y facilitar su lectura e interpretación.

Figura 2. Etapas del tratamiento de la ETV



Bibliografía

1. Chernysh IN, Nagaswami C, Kosolapova S, Peshkova AD, Cuker A, Cines DB, et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci Rep* 2020;10:5112. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59526-x>
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost* 2014;34:2363-71. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304488>
3. Wendelboe A, Weitz J. Global Health Burden of Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2024;44:1007-11. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.320151>
4. Mazzei J, Campos A, Melero M. Frecuencia e incidencia de la tromboembolia venosa en un hospital general. *Medicina (B. Aires)* 2005;65:289-94.
5. Grande Ratti MF, Posadas-Martínez ML, Vicens J, González Bernaldo de Quirós F, Vázquez FJ, Giunta DH. Incidence of hospital-acquired venous thromboembolic disease. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 2018;75:82-7. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v75.n2.17243>
6. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1480-3. <https://doi.org/10.1111/jth.13336>
7. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am.J.Med* 1983;74:1023-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90805-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90805-7)
8. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert S, Polak J, Folsom A. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.10.1182>
9. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-Analysis. *Circulation* 2008;117:93-102. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204>
10. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, et al. Current and Former Smoking and Risk for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001515. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001515>
11. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism. *JAMA Cardiol* 2019;4:163-73. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4537>
12. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022157>
13. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, Dentali F, Agnelli G. Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism: a systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:891-7. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03777.x>
14. Noumegni SR, Hoffmann C, Tromeur C, Lacut K, Didier R, Couturaud F, Bressollette L. Frequency and incidence of arterial events in patients with venous thromboembolism compared to the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Thromb Res.* 2021 Jul;203:172-85. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.05.009>

Diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa

CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

3.1 Presentación clínica de la TVP/TEP

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda utilizar reglas de predicción clínica para establecer la probabilidad de ETV en pacientes con signos/síntomas compatibles con TVP o TEP	I	C

Las manifestaciones clínicas de la ETV suelen ser inespecíficas e implican numerosos diagnósticos diferenciales. Además, la ETV posee un amplio espectro de formas de presentación que abarcan desde disnea leve hasta el colapso hemodinámico (Tabla 1). Por esta razón, estudiar a todos los pacientes con sospecha clínica de ETV solamente sobre la base de la presentación clínica puede resultar una estrategia inapropiada y no costo-efectiva. Si bien algunos signos/síntomas pueden ser relativamente frecuentes, es necesario evaluar su presencia en conjunto con factores de riesgo de trombosis (véase en Capítulo 2, Introducción, Tabla 1) en función de estimar la probabilidad clínica de ETV.^(1,2) A pesar de que un

médico experimentado puede establecer una probabilidad clínica de ETV apropiada mediante su evaluación clínica, es recomendable el uso de reglas de predicción clínica (RPC) que combinan la presencia de signos/síntomas con factores de riesgo para establecer una probabilidad pre-test aproximada. Esto es importante ya que el diagnóstico de ETV requiere pruebas complementarias para su confirmación o descarte, y el uso de estas RPC permiten seleccionar los algoritmos más apropiados para cada paciente. Las RPC permiten, además, que todos los profesionales, experimentados o no, puedan estimar con mayor precisión la probabilidad clínica pre-test^(3,4).

Tabla 1. Presentación y manifestaciones clínicas más frecuentes de la ETV

TVP	
Síntomas	Hallazgos examen físico
Dolor en pantorrilla	Aumento de diámetro del miembro inferior
Edema en miembro inferior	Dilatación venosa superficial
Eritema en miembro inferior	Signo de Homans
Cambio de coloración en miembro inferior	Palidez o cianosis de miembro inferior
TEP	
Síntomas	Hallazgos examen físico
Disnea	Taquicardia
Dolor torácico	Taquipnea
Tos	Hipoxemia
Hemoptisis	Ortostatismo
Síncope	Shock
	Ingurgitación yugular
	Uso de músculos respiratorios accesorios

3.2 ETV: probabilidad pre-test, puntajes (scores) validados ¿Cómo evaluar la probabilidad clínica de TVP y TEP ante la sospecha?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda utilizar reglas de predicción clínica validadas (puntaje de Wells o Ginebra) en combinación con la determinación de dímero-D validado, como estrategia diagnóstica para seleccionar pacientes que requieren estudios de imágenes para confirmación diagnóstica de ETV.	I	B

Existen varias RPC para estimar la probabilidad pre-test de ETV en pacientes con signos/síntomas de TVP y/o TEP que se diferencian en la puntuación que otorgan a los criterios que las conforman, la población evaluada (pacientes ambulatorios, atención primaria) y su posible utilidad clínica en diferentes contextos (Tablas 2-5). Sin embargo, existe acuerdo en la literatura acerca de que su utilidad y valor clínico son similares.^(5,6) Estas RPC deben utilizarse en forma combinada con la determinación de dímero-D para descartar ETV o para seleccionar pacientes que requieren estudios de imágenes para su confirmación diagnóstica. Las RCP más estudiadas en la literatura son el puntaje de Wells, el puntaje de Ginebra y la regla PERC (*Pulmonary Embolism Rule Out Criteria*). El puntaje de Wells estratifica la probabilidad de TVP o TEP en tres posibles categorías: alta, intermedia y baja probabilidad acorde con

el puntaje total obtenido. Existe una aproximación que dicotomiza la probabilidad de TVP/TEP, estableciendo el diagnóstico de ETV como probable o no probable, en lugar de clasificarla en 3 categorías posibles. Esta aproximación en dos categorías de riesgo solo debería utilizarse en combinación con determinaciones de dímero-D de alta sensibilidad⁽⁷⁻¹⁰⁾.

La RPC PERC solo debe ser utilizada en contextos en los que existe sospecha clínica baja de TEP, determinada tanto por una RPC o por evaluación clínica convencional (estimación de probabilidad de TEP < 15%). En estos pacientes con baja probabilidad que cumplen todos los criterios de la regla PERC, el diagnóstico de TEP puede ser excluido en forma segura sin necesidad de realizar pruebas serológicas (dímero-D) o imágenes adicionales⁽¹¹⁾. (Tabla 5)

Tabla 2. Puntaje de Wells para estratificación de riesgo de trombosis venosa profunda (TVP)

Criterio	Puntaje
Cáncer activo (tratamiento en curso, tratamiento en los últimos 6 meses, o tratamiento paliativo)	+1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente de las extremidades inferiores	+1
Inmovilización en cama durante más de 3 días o cirugía mayor en las últimas 4 semanas	+1
Dolor localizado a lo largo del trayecto del sistema venoso profundo	+1
Hinchazón de toda la pierna	+1
Circunferencia de pantorrilla (a 10 cm de la tuberosidad tibial) aumentada en más de 3 cm con respecto a la pierna asintomática	+1
Edema con fóvea (mayor en la pierna sintomática)	+1
Venas colaterales superficiales (no varicosas)	+1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como la TVP	-2
Interpretación	
Alta probabilidad de TVP	≥ 3 puntos
Probabilidad moderada de TVP	1-2 puntos
Baja probabilidad de TVP	≤ 0 puntos
Puntaje Wells modificado: a esta modificación se le suma 1 criterio al cual se le asigna 1 punto: antecedentes de TVP previa	
TVP probable	≥ 2 puntos
TVP poco probable	≤ 1 puntos

Tabla 3. Puntaje de Wells para estratificación de riesgo de tromboembolismo de pulmón (TEP). Trombosis venosa profunda (TVP)

Criterio	Puntaje
Síntomas/signos clínicos de TVP (edema miembro inferior, dolor espontáneo)	+3
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	+3
Taquicardia (frecuencia cardíaca > 100 lat/min)	+1,5
Inmovilización en cama durante más de 3 días o cirugía mayor en las últimas 4 semanas	+1,5
TVP/TEP previo	+1,5
Hemoptisis	+1
Cáncer activo (tratamiento en curso, tratamiento en los últimos 6 meses, o tratamiento paliativo)	+1
Interpretación	
Alta probabilidad	≥ 6 puntos
Probabilidad moderada	2-6 puntos
Baja probabilidad	≤ 2 puntos
Puntaje Wells modificado (simplificado)	
TEP probable	> 4 puntos
TEP poco probable	≤ 4 puntos

Tabla 4. Puntaje de Ginebra modificado para estratificación de riesgo de tromboembolismo de pulmón (TEP)

Criterio		Puntaje
Factores de riesgo	Edad > 65 años	1
	TVP/TEP previo	3
	Cirugía bajo anestesia general o fractura de miembros inferiores en los últimos 30 días	2
	Cáncer activo (sólido o hematológico, en tratamiento en curso, o curado en el último año)	2
Síntomas	Dolor en miembro inferior unilateral	3
	Hemoptisis	2
Signos	Frecuencia cardíaca entre 75-94 lat/min	3
	Frecuencia cardíaca ≥ 95 lat/min	5
	Dolor en miembro inferior a la palpación, trayecto venoso y edema unilateral	4
Interpretación Probabilidad Pre-test		
Alta probabilidad		> 10 puntos
Probabilidad intermedia		4-10 puntos
Baja probabilidad		0-3 puntos

Tabla 5. Regla PERC. La presencia de un solo criterio implica una Regla PERC positiva

Regla PERC (<i>Pulmonary Embolism Rule Out Criteria</i>)
Edad > 50 años
Frecuencia cardíaca >100 lat/min
Saturación O ₂ < 94%
Hemoptisis
Uso de estrógenos
Antecedentes de TVP/TEP previos
Signos clínicos de TVP como: Edema unilateral de miembros inferiores
Cirugía/traumatismo que haya requerido hospitalización en las últimas 4 semanas

3.3.1 Algoritmo de diagnóstico de TVP y de TEP ¿Cuál es la utilidad del dímero-D en el diagnóstico de ETV?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes ambulatorios con sospecha de TVP/TEP y probabilidad clínica baja/intermedia (o NO probable), un valor de dímero-D por debajo del punto de corte, excluye en forma segura la presencia de ETV y no requiere estudios adicionales.	I	B
En pacientes ambulatorios con sospecha de TVP/TEP y probabilidad clínica baja/intermedia (o NO probable), un valor de dímero-D por encima del valor de corte, implica solicitar estudios de imágenes y continuar evaluando la presencia potencial de ETV.	I	B
En pacientes con sospecha de TVP/TEP y probabilidad clínica alta (o Probable) se desaconseja realizar determinación de dímero-D para diagnóstico de ETV.	III	B
En pacientes con sospecha de TVP/TEP y probabilidad clínica alta (o Probable) se recomienda realizar estudios de imágenes para confirmación diagnóstica de ETV.	I	B

El dímero-D tiene un alto valor predictivo negativo (VPN) para exclusión de ETV en pacientes con probabilidad clínica intermedia o baja, pero pobre valor predictivo positivo (VPP) para su confirmación diagnóstica, ya que puede elevarse en numerosas condiciones no relacionadas con la ETV: terapia fibrinolítica, traumatismo, cirugía, coagulación intravascular diseminada (CID), sepsis, infección grave, cirrosis hepática, embarazo, drepanocitosis y edad avanzada. Una gran proporción de pacientes con enfermedades médicas agudas van a tener valores de dímero-D elevados en ausencia de un evento trombótico⁽¹²⁻¹⁴⁾. La guía H59-A del CLSI (Clinical and Laboratory

Standards Institute), denominada “Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease”, recomienda solo usar dímero-D cuantitativo en combinación con un puntaje (score) de probabilidad clínica para excluir pacientes con baja o moderada probabilidad de ETV. Esta guía desaconseja su uso en caso de sospecha de trombosis distal. Los pacientes con una probabilidad pre-test clínica alta o muy probable no requieren una determinación de dímero-D, ya que su resultado no modificará la decisión de realizar estudios de imágenes. En las Figuras 1 y 2 vemos algoritmos diagnósticos para TVP y TEP, respectivamente, y el papel del dímero-D^(7,15,16).

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de TVP

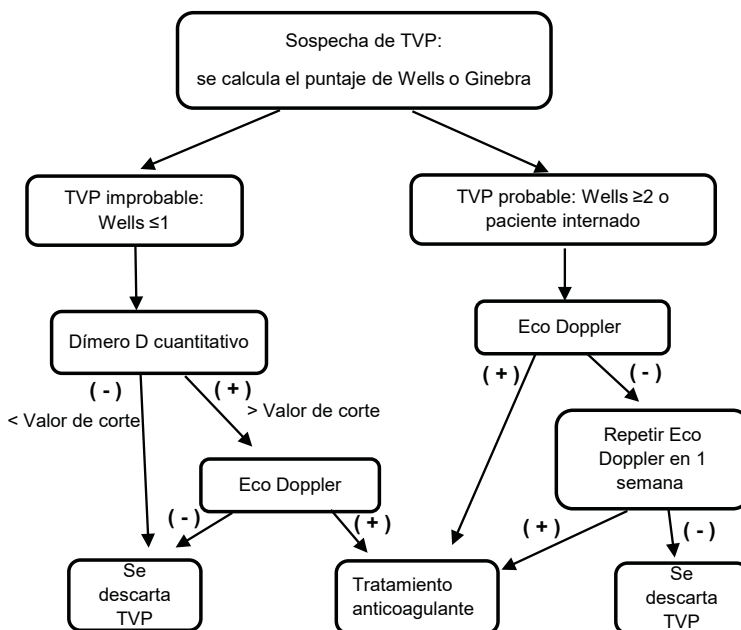
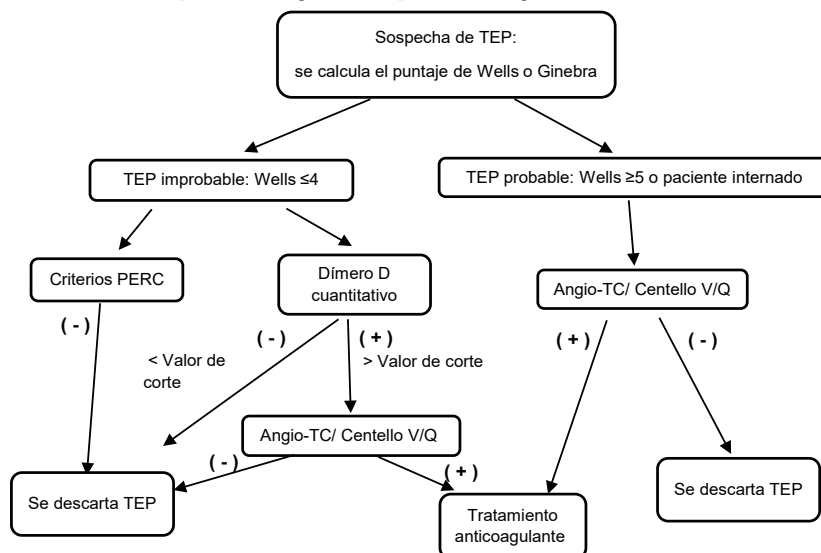


Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico de TEP



3.3.2 ¿Cuál es el papel del dímero-D en el diagnóstico de TVP y TEP en pacientes embarazadas?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes embarazadas con sospecha de TVP o TEP se recomienda utilizar el punto de corte de dímero-D ajustado al embarazo.	IIa	B

El dímero-D aumenta fisiológicamente durante el embarazo, se halla elevado en el 100% de las mujeres en el período de 36 a 42 semanas, comienza a descender 2 días después del parto y es habitual hallar valores elevados en el puerperio, por lo que su utilidad diagnóstica es limitada. La Figura 3 muestra el algoritmo de diagnóstico de la paciente embarazada con signos o síntomas de TVP. Frente a la sospecha clínica de TVP y en ausencia de contraindicaciones debe iniciarse la anticoagulación. En caso de Doppler venoso negativo y con sospecha clínica baja, un dímero-D menor de 1000 ng/mL descarta el diagnóstico. Si el dímero-D fuera mayor de 1000 ng/mL o la sospecha clínica fuera alta, se debería continuar con anticoagulación hasta descartar la TVP con un nuevo eco-Doppler venoso de miembros inferiores⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

El estudio YEARS, que incluyó 510 embarazadas con sospecha de TEP, logró reducir el número de angio-TC utilizando la combinación de dímero-D y un algoritmo simplificado para determinar la probabilidad clínica⁽¹⁸⁾. Si la paciente tiene 1) signos clínicos de TVP, 2) hemoptisis o 3) TEP como diagnóstico más probable, tiene alta probabilidad clínica de TEP según los criterios YEARS. Por otro lado, el TEP era descartado si la embarazada no presentaba

ninguno de los tres criterios YEARS y el valor de dímero-D era menor de 1000 ng/mL, o si estaban presentes 1 o más criterios, pero el dímero-D era menor de 500 ng/mL. De esta forma se evitó efectuar una angio-TAC en el 39% de las embarazadas (IC 95%: 35-44%). El algoritmo resultó ser más eficaz durante el primer trimestre que durante el tercer trimestre de embarazo (el porcentaje de angio-TC evitadas de manera segura fue 65% vs. 32%, respectivamente). La Figura 4 muestra el papel del dímero-D en el algoritmo diagnóstico de TEP en embarazadas. Las pacientes con probabilidad clínica alta de TEP –según criterios YEARS– que presentan signos/síntomas sugestivos de TEP requieren un eco-Doppler venoso. En caso de confirmarse la TVP podrá asumirse el diagnóstico de TEP sin necesidad de estudios adicionales. En las pacientes con alta probabilidad clínica de TEP con dímero-D > 500 ng/mL deberá confirmarse el diagnóstico con una imagen (angio-TC o centellograma V/Q), mientras que un dímero-D < 500 ng/mL aleja el diagnóstico de TEP, pero no lo descarta. En las pacientes con baja probabilidad clínica que no tienen ninguno de los criterios YEARS con dímero-D < 1000 ng/mL puede descartarse la posibilidad de TEP.

Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico de TVP en embarazadas*

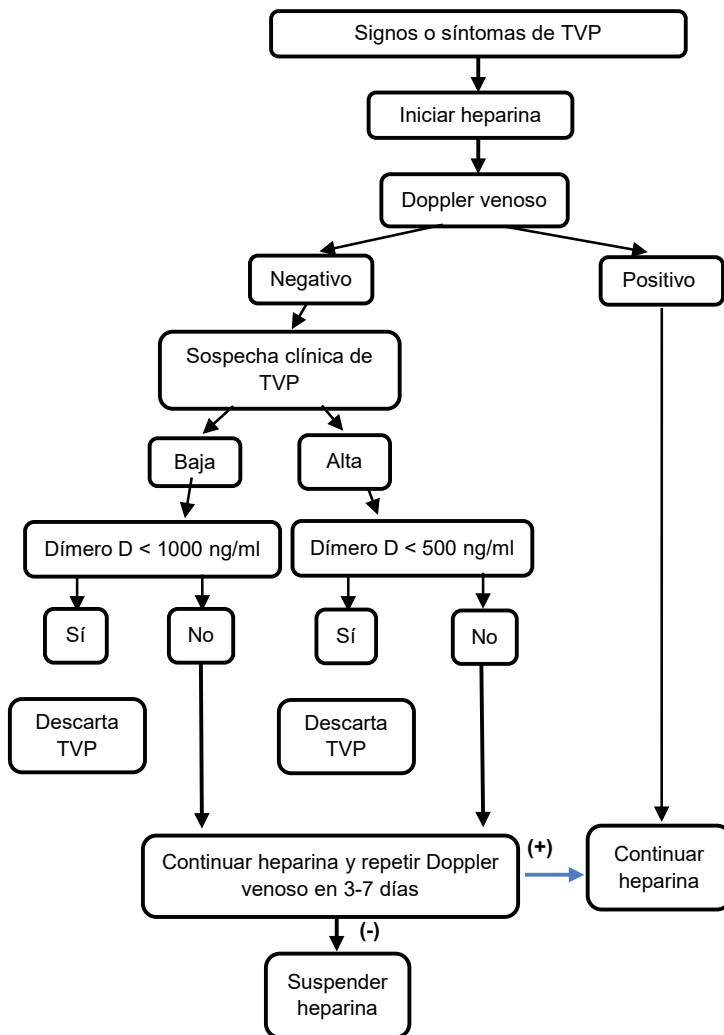
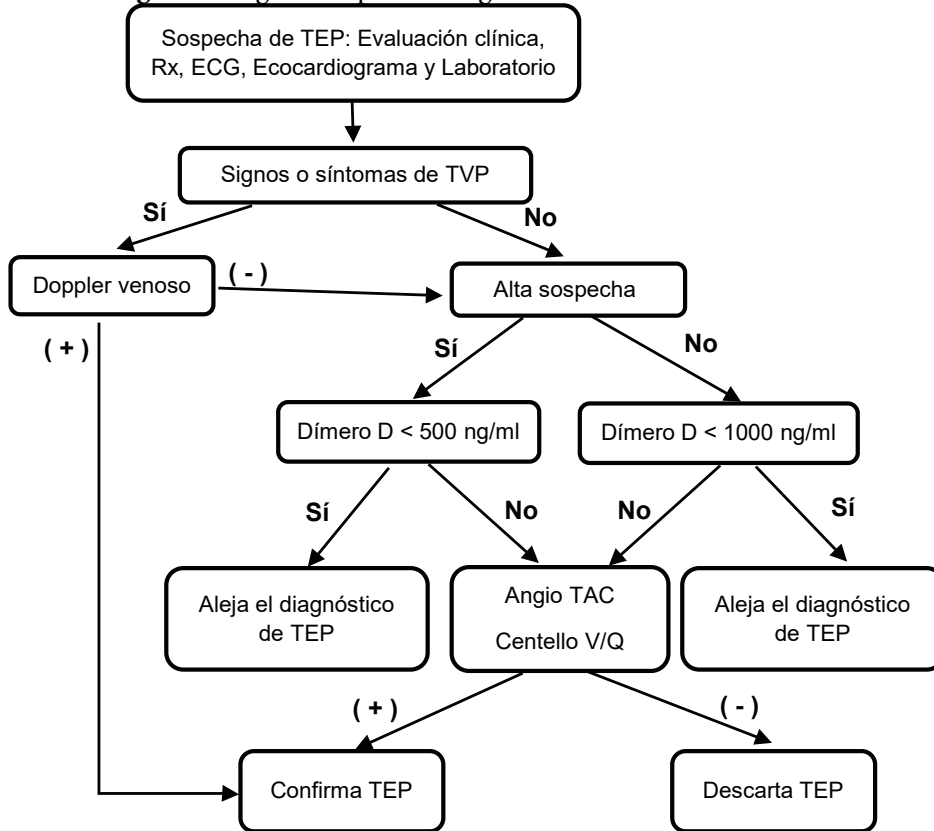


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico de TEP en embarazadas



3.4.1 ¿Qué estudios de dímero-D están validados para excluir ETV?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En el algoritmo para diagnóstico de ETV el dímero-D debe ser determinado por un método cuantitativo de alta sensibilidad que esté aprobado por un organismo regulatorio para exclusión de ETV.	IIa	B

Respecto de la metodología para el dosaje de dímero-D, existen métodos cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos. Asimismo, también se clasifican en ensayos de tipo POC (*point-of-care* o “al pie de cama del paciente”) y métodos de laboratorio. Las unidades reportables de dímero-D varían dependiendo del ensayo y del calibrador utilizado: FEU (unidades equivalentes de fibrinógeno) y D-DU (unidades de dímero-D). También se expresan en distintas unidades de concentración: mg/L, µg/mL, µg/L, ng/mL y otras. Los métodos más utilizados en el laboratorio son los de tipo inmunoturbidimétrico automatizado que se realiza en los coagulómetros modernos y el ELFA (combinación del método ELISA con una lectura final por fluorescencia) que se efectúa en el equipo

VIDAS® de Biomerieux. Es importante destacar que los resultados no son comparables entre los distintos métodos, ya que no se ha logrado la estandarización ni la armonización entre ellos. Se debe informar el resultado en las unidades que el fabricante recomienda. No se deben convertir matemáticamente las diferentes unidades para comparar resultados obtenidos con diferentes métodos. El valor de referencia del método de dímero-D se calcula a partir del percentil 95 de la distribución normal de individuos sanos y se utiliza para el diagnóstico y seguimiento de CID. En cambio, el valor de corte del dímero-D para la exclusión de ETV es la concentración de dímero-D que da la mejor sensibilidad diagnóstica para ETV, es decir el mayor VPN, y está avalado por estudios clínicos para la ex-

clusión de ETV. El punto de corte establecido por un método no es transferible a otro método. De acuerdo con la guía H59-A: “Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease”, del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), para que el ensayo pueda ser utilizado en el algoritmo de exclusión de ETV debe tener buena reproducibilidad en la zona del punto de corte, con un coeficiente de variación menor del 10%, VPN > 98% (límite inferior de un lado del IC > 95%) y sensibilidad > 97%, siempre que el ensayo esté validado para este uso en un estudio prospectivo con un número de pacientes mayor de 300. En el caso de los reactivos calificados para exclusión de TVP/TEP, el fabricante debe establecer

el punto de corte y el valor debe ser aprobado por una agencia regulatoria, como por ejemplo la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos. ⁽⁴⁾ En la Tabla 6 se muestran ejemplos de ensayos de dímero-D disponibles en el mercado con sus características⁽²¹⁾.

El laboratorio debe informar el resultado con las unidades correspondientes y aclarar el punto de corte del ensayo para la exclusión de ETV. Asimismo, de acuerdo con el Colegio Americano de Patólogos (CAP), si el laboratorio utiliza un método cualitativo o semicuantitativo para dímero-D, se debe colocar una nota aclaratoria en el informe de que el resultado “no puede ser utilizado para la exclusión de ETV”.

Tabla 6. Ejemplos de ensayos de dímero-D y sus características.

Ejemplos de ensayos	Unidad Dímero D	Unidades medida	Rango normal. Cutoff	Valor de corte para exclusión ETV	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPN (%)
Siemens Innovance® D-dimer	FEU	mg/L	0,5 mg/L	0,5 mg/L	98,0	38,0	98,0
Siemens Stratus® CS Acute Care™ DDMR	FEU	µg/L	552 µg/L	450 µg/L	98,7	43,0	99,6
Stago STA®-Liatest® D-Di	FEU	g/mL	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL	97,0	75,5	99,7
Stago Asserachrom® D-Di	FEU	ng/mL	500 ng/mL	500 ng/mL	-	-	91-100
HemosIL® D-Dimer HS	DDU	ng/mL	243 ng/mL	230 ng/mL	97,6	41,3	99,10
HemosIL® D-Dimer HS-500	FEU	ng/mL	500 ng/mL	500 ng/mL	100,0	49,1	100,0
HemosIL® Acustar D-Dimer	FEU	ng/mL	630 ng/mL	500 ng/mL	100,0	55,5	100,0
Requerimiento Guía H59-A CLSI	FEU/ DDU	-	-	-	≥ 97,0	-	≥ 98,0

3.4.2 ¿Es válido utilizar los puntos de corte de dímero-D ajustados por edad para la exclusión de TEP?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se pueden utilizar valores de corte de dímero-D ajustados por edad para la exclusión de TEP en pacientes mayores de 50 años, multiplicando la edad del paciente x 10 para dímero-D informados como unidades FEU; o multiplicando la edad x 5 para determinaciones de dímero-D informadas como unidades DDU.	IIa	B

En el estudio ADJUST-PE se utilizaron distintos puntos de corte de dímero-D según la edad del paciente⁽²²⁾. Se concluyó que, en comparación con un punto de corte fijo de dímero-D, la combinación de probabilidad clínica pre-test y dímero-D ajustado por edad se asoció con un mayor número de pacientes en los que se podía considerar descartado el TEP con una baja probabilidad de ETV posterior. El valor ajustado por edad (edad \times 10 en unidades FEU o edad \times 5 en unidades D-DU) se debería aplicar a pacientes mayores de 50 años y es solo válido para los ensayos cuya utilidad se ha comprobado en un estudio prospectivo con un número de pacientes mayor de 300 y con seguimiento mayor de tres meses. Si el método de dímero-D que se utiliza no cumple estas condiciones, debería hacerse una validación local del punto de corte ajustado por edad. En un metanálisis se incluyeron 13 cohortes que sumaban 12 497 pacientes con una probabilidad clínica baja-intermedia para TEP. La especificidad del valor de corte convencional disminuyó con el aumento de edad: 57,6% (IC 95%: 51,4-63,6%) en pacientes entre 51-60 años, 39,4% (IC 95%: 33,5-45,6%) entre 61-70 años, 24,5% (IC 95%: 20,0-29,7%) entre 71-80 años y 14,7% (IC 95%: 11,3-18,6%) en mayores de 80 años. Los valores de corte ajustados por edad revelaron especificidad más alta en todas las categorías de edad: 62,3% (IC 95%: 56,2-68,0%), 49,5% (IC 95%: 43,2-55,8%), 44,2% (IC 95%: 38,0-50,5%) y 35,2% (IC 95%: 29,4-41,5%), respectivamente. La sensibilidad del límite ajustado por edad se mantuvo por encima de 97% independientemente de la categoría de edad⁽²³⁾.

RELAX-PE fue un estudio de la vida real que incluyó 1507 pacientes ambulatorios con sospecha de TEP, en los que se excluyó ese diagnóstico acorde

con una combinación de probabilidad clínica no alta y un dímero-D negativo ajustado por edad (dímero-D $<$ 500 μ g/L hasta 50 años y dímero-D $<$ edad \times 10 μ g/L en pacientes mayores de 50 años), seguidos durante tres meses. El riesgo de ETV a los 3 meses en pacientes que no fueron tratados después de la exclusión de TEP fue de 1/1421 (0,07%, IC 95%: 0,01-0,40 %) en pacientes con dímero-D $<$ 500 μ g/L y 0/269 (0,0 %, IC 95% 0,0-1,41%) con un dímero-D \geq 500 μ g/L pero $<$ (edad \times 10) μ g/L. Usando el ajuste por edad, el punto de corte aumentó sustancialmente la proporción de pacientes en los que se podía excluir TEP sin requerimiento de imágenes en un 20% en toda la cohorte y en un 67% en pacientes de 75 años o más⁽²⁴⁾.

Tanto el punto de corte del dímero-D ajustado por edad como el punto de corte adaptado a la probabilidad clínica, fueron validados en estudios prospectivos sólidos. Sin embargo, existen algunas diferencias con respecto a seguridad y rendimiento diagnóstico. El límite ajustado por edad es más seguro y menos eficaz; mientras que el punto de corte adaptado a la probabilidad clínica es menos seguro, pero más eficaz. Los datos presentados deberían ayudar a los médicos a lograr el equilibrio entre los casos de TEP no diagnosticados y la realización de imágenes innecesarias. En general, como el límite ajustado por edad es más seguro, parece prudente utilizarlo en subgrupos de pacientes con una prevalencia superior al 15% o en subgrupos de pacientes con alto riesgo de TEP⁽²⁵⁾. Por otra parte, si bien parece seguro, no hay evidencia suficiente disponible para recomendar el uso de valores de corte ajustados por edad para la exclusión de TVP⁽²⁶⁾. En la Tabla 7 se muestran los principales resultados de ensayos con dímero-D ajustado por edad.

Tabla 7. Resultados de estudios usando puntos de corte de dímero-D ajustados por edad o clínicamente adaptados.

PC dímero- D	Uso del dímero-D en la estrategia diagnóstica	Prevalencia de TEP	% angio-TC evitadas comparando con el PC convencional	Tasa de TEP a 3 meses (IC 95%)
PC convencional	PC DD: 500 µg/L TEP descartado si dímero-D negativo en pacientes con baja/intermedia o nula PPT	20%	-	0,1 (0,0-0,7)
PC ajustado por edad (estudio ADJUST- PE)	PC DD: edad ×10 en pacientes ≥ 50 años, <i>cut off</i> normal en < 50 años, TEP descartado si dímero-D negativo en pacientes con baja/intermedia y nula PPT	19%	12%	0,3 (0,1-1,7)
PC ajustado por edad (estudio RELAX-PE)	PC DD: edad ×10 en pacientes ≥ 50 años, punto de corte normal en < 50 años, TEP descartado si DD negativo en pacientes con baja/intermedia PPT	NA	20%	0,07% (0,01-0,4)
PC adaptado por probabilidad clínica (estudio YEARS)	3 criterios de Wells: signos de TVP, hemoptisis, TEP diagnóstico más probable. DD PC: 1000 µg/L si no cumple criterio, 500 µg/L si ≥ 1 criterio.	13%	14%	0,8 (0,4-1,5)
PC adaptado por probabilidad clínica (estudio PEGeD)	PC DD 1000 µg/L si Wells 0-4 puntos 500 µg/L si Wells 4,5-6 puntos	7,4%	17,6%	0,05 (0,01-0,3)

PC: Punto de corte, PPT: probabilidad pretest, DD: Dímero-D

3.5 Estudios de imágenes para el diagnóstico de ETV

3.5.1 Angio-TC en el diagnóstico de TEP

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con sospecha clínica de TEP, en los que se requiere un estudio de imágenes para confirmación diagnóstica, recomendamos la realización de una angio-TC por sobre otros estudios de imágenes disponibles.	I	B
En pacientes con sospecha de TEP y probabilidad clínica baja/intermedia (o NO probable) en los que no se puede realizar un estudio de dímero-D, o el resultado de este es positivo, una angio-TC sin evidencia de oclusión de la circulación vascular pulmonar excluye la presencia de TEP.	I	A
En pacientes con sospecha de TEP y probabilidad clínica alta (o probable), una angio-TC sin evidencia de oclusión de la circulación vascular pulmonar excluye la presencia de TEP sin requerimiento de estudios diagnósticos adicionales.	IIa	B

La angiogramía computarizada multicorte (angio-TC) permite la adecuada visualización del trombo hasta las arterias subsegmentarias, se encuentra ampliamente disponible y su uso está validado por numerosos estudios prospectivos⁽²⁷⁻²⁹⁾. Se ha vuelto el método de imágenes de elección en pacientes con sospecha de TEP por su precisión diagnóstica (sensibilidad 96-100% y especificidad 97-98%), aporta información pronóstica, es útil para el diagnóstico diferencial de otras causas de disnea y está disponible en la mayoría de los centros de mediana y alta complejidad⁽³⁰⁻³²⁾. La presencia de defectos intraluminales en el tronco de la arteria pulmonar o las ramas lobares tiene un valor predictivo positivo cercano al 85%. Los defectos subsegmentarios, si bien son relativamente frecuentes (10 a 30% de las embolias pulmonares), representan un importante desafío diagnóstico y resultan complejos de interpretar en pacientes con comorbilidades cardiorrespiratorias⁽³³⁾.

La continuidad futura del uso de la angio-TC como modalidad diagnóstica en ETV está asegurada a través de diversos avances tecnológicos de los últimos años, en particular el de la inteligencia artificial, las técnicas de perfusión con sustracción de yodo,

la tomografía con doble energía y la recientemente incorporada tomografía de recuento de fotones (*photon counting CT*)^(29,34,35). Esta última modalidad ha demostrado requerir hasta un 50% menos de radiación, incluso al compararla con el centellograma V/Q, y utilización de menos cantidad de contraste que la tomografía de energía dual de 192 detectores⁽²⁷⁾. Ver tabla 8.

Varios estudios han proporcionado evidencia a favor de la angio-TC como método de imagen de exclusión del diagnóstico de TEP en pacientes con una probabilidad clínica baja/intermedia, y una angio-TC sin hallazgos de oclusión arterial pulmonar^(7,36).

Frente a una angio-TC negativa en pacientes con una probabilidad clínica alta, debe utilizarse el juicio clínico para definir la necesidad de continuar con otros estudios, como la angiografía pulmonar.

Si bien la angio-TC permite la visualización de trombosis en ramas subsegmentarias aisladas, la anticoagulación y su potencial beneficio en estos casos son motivo de controversia. Se encuentra en curso un estudio multicéntrico aleatorizado controlado con placebo denominado *SAFE-SSP trial* que intentará responder a esta inquietud⁽³⁷⁾.

Tabla 8. Fortalezas y desventajas de los diferentes métodos de imágenes diagnósticas (tomada y adaptada de Konstantinides y cols.⁽²⁸⁾)

	Fortalezas	Desventajas/ limitaciones	Radiación
Angio-TC	Disponibilidad permanente en la mayoría de los centros Precisión excelente. Validada ampliamente en estudios prospectivos Bajo porcentaje de resultados no concluyentes (3-5%) Puede proporcionar un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de la TEP Tiempo de adquisición corto	Exposición a radiación Exposición a contraste yodado: uso limitado en caso de alergia e hipertiroidismo Riesgos en mujeres gestantes y lactantes Contraindicado en insuficiencia renal grave Tendencia al uso excesivo por su fácil acceso Se desconoce la relevancia clínica del diagnóstico por angio-TC de TEP subsegmentario	Dosis efectiva de radiación 3-10 mSv. Exposición significativa a radiación del tejido mamario de mujeres jóvenes
Cente- llograma V/Q planar	Casi no tiene contraindicaciones Relativamente económica Validada ampliamente en estudios prospectivos	No está disponible en todos los centros Variabilidad interobservador en la interpretación Resultados informados como razón de probabilidad No es concluyente en el 50% de los casos No proporciona un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de TEP	Menor radiación que la angio-TC Dosis efectiva 2 mSv
Cente- llograma SPECT V/Q	Casi no tiene contraindicaciones Tasas de resultados no diagnósticos más bajas (< 3%) Precisión alta, según los datos disponibles Interpretación binaria (TEP y sin TEP)	Variabilidad de las técnicas Variabilidad de los criterios diagnósticos. No proporciona un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de TEP. No está validada en estudios prospectivos	Menor radiación que la angio-TC Dosis efectiva 2 mSv
Arterio- grafía pulmonar	Históricamente ha sido la técnica “estándar de oro”	Procedimiento invasivo No está disponible en todos los centros	Menor que la angio-TC Dosis efectiva 2 mSv
Tomo- grafía de recuento de fotones	Resolución espacial de 0,1 mm. Tiempo de adquisición de 2 segundos. Muy baja dosis de contraste (25mL).	Limitada a algunos centros	Dosis de radiación de 1,4 mSv.

3.5.2 Centellograma ventilación-perfusión (centellograma V/Q) en el diagnóstico de TEP

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con sospecha de TEP agudo, un centellograma V/Q normal excluye el diagnóstico de embolia de pulmón en forma segura.	I	A
En pacientes con sospecha de TEP agudo y un centellograma V/Q de alta probabilidad, es razonable aceptar el diagnóstico de embolia de pulmón.	IIa	B
En pacientes con sospecha de TEP cuya probabilidad clínica es baja (o NO probable), un centellograma V/Q no diagnóstico combinado con una ecografía Doppler venosa de miembros inferiores sin hallazgos patológicos excluye el diagnóstico de embolia de pulmón.	IIa	B

En pacientes con sospecha clínica de TEP agudo en quienes la realización de una angio-TC no está disponible o cuya utilización no se considera adecuada (alergia al yodo, embarazo o insuficiencia renal grave), el centellograma V/Q puede ser una herramienta muy útil, especialmente en aquellos sin enfermedad cardiopulmonar previa; en estos casos, una radiografía de tórax (Rx) normal aumenta significativamente la especificidad del método. Una perfusión pulmonar anormal con una radiografía tórax normal es altamente sugerente del diagnóstico de TEP.⁽³³⁾ El centellograma pulmonar V/Q no permite localizar anatómicamente la enfermedad ni su extensión y no puede ser utilizado para determinar

la accesibilidad quirúrgica, aunque complementa la información de la angio-TC^(38,39).

El centellograma V/Q es la imagen de primera línea para el diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTC), tiene una sensibilidad del 96-97% y una especificidad del 90-95% para el diagnóstico de esta entidad. Su valor predictivo negativo es alto, de tal modo que un estudio normal prácticamente descarta el tromboembolismo pulmonar crónico como causa de hipertensión pulmonar, mientras que los múltiples defectos de perfusión bilaterales sugieren fuertemente la presencia de HTPTC⁽³⁸⁾.

3.5.3 Ecografía Doppler en el diagnóstico de ETV

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con sospecha de TVP se recomienda la realización de ecografía bidimensional con Doppler de miembros inferiores como método primario de elección de imágenes.	I	C
En pacientes con sospecha clínica de ETV y ecografía Doppler que demuestra TVP proximal, se recomienda aceptar el diagnóstico de ETV y de TEP en caso de sospecha clínica, sin requerimiento de otros estudios adicionales para confirmar el diagnóstico.	I	A

La ecografía Doppler es el método diagnóstico de imágenes de elección para el diagnóstico de TVP, ya que es una técnica no invasiva altamente disponible, relativamente simple y no posee efectos adversos potenciales. Aporta capacidad diagnóstica para TVP tanto en la búsqueda de trayectos venosos no compresibles (debido a la presencia de trombosis en el interior de la vena) mediante el modo-B o bidimensional, como ante la ausencia de flujo vascular venoso mediante la técnica Doppler asociada.

La sensibilidad y especificidad al valorar una TVP

proximal (desde el sector poplíteo al iliofemoral) mediante el método bidimensional se acercan al 97%. Cuando se evalúa la posibilidad de TVP distales (venas de la pantorrilla, distal a la vena poplíteo), la sensibilidad es del 73%^(10,15). El uso de Doppler color y espectral combina el criterio de compresibilidad del ultrasonido bidimensional (modo-B) con el análisis del flujo: presencia de flujo espontáneo y su modulación con maniobras de compresión. Esta modalidad tiene la ventaja de que, aunque la sensibilidad y especificidad para diagnóstico de TVP

proximal es similar al ultrasonido modo-B con compresión, la sensibilidad para TVP distal aumenta notablemente a más del 90%^(7,40). El diagnóstico de TEP puede confirmarse sin requerimiento de estudios de imagen adicionales en pacientes que poseen sospecha clínica de TEP y una ecografía Doppler compatible con TVP proximal^(41, 16).

3.5.4 Angiografía pulmonar

La angiografía pulmonar fue considerada históricamente como el procedimiento de referencia (están-

dar de oro) para el diagnóstico de TEP. Sin embargo, en la actualidad su uso se ha restringido significativamente debido al desarrollo tecnológico de la angio-TC, por tratarse de un estudio no invasivo, ampliamente disponible y con elevada sensibilidad y especificidad. No obstante, puede emplearse en casos puntuales de duda diagnóstica con la angio-TC o en casos con importante discordancia entre el pre-test clínico y las imágenes tomográficas, en particular si la confirmación diagnóstica podría modificar la conducta.

3.6 Rastreo de cáncer y trombofilias en pacientes con ETV. ¿Es necesario? ¿Cuándo?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con diagnóstico de ETV provocada o no provocada se recomienda no implementar estrategias extensas de rastreo de cáncer oculto, más allá de las que corresponden por edad, género e historia familiar.	III	A
En pacientes con un primer episodio de ETV se recomienda que la solicitud de un panel de trombofilia se realice solo en los casos en los que un hallazgo positivo en los resultados modifique la toma de decisiones con respecto a la selección del agente anticoagulante apropiado o la continuidad del tratamiento anticoagulante para evitar ETV recurrente.	I	C
En pacientes con ETV no provocada se recomienda en contra de la solicitud de estudios de trombofilia en forma rutinaria.*	III	C
En pacientes con ETV secundaria a procedimientos quirúrgicos recomendamos en contra de la solicitud de estudios de trombofilia.	III	C
En pacientes con ETV en el contexto de embarazo, puerperio, uso de anticonceptivos orales, o tratamiento de estimulación hormonal recomendamos a favor de la solicitud de estudios de trombofilia para la toma de decisiones de tratamiento anticoagulante extendido o para definir una conducta de profilaxis en un futuro embarazo.	I	C
En pacientes con ETV en el contexto de un factor de riesgo no quirúrgico mayor sugerimos considerar la solicitud de estudios de trombofilia para la toma de decisiones para un tratamiento anticoagulante extendido.	Ia	C

* Dependiendo de cada caso individual y acordado con el paciente, se podría considerar estudio de trombofilias en pacientes jóvenes o con historia familiar de ETV significativa.

3.6.1 ETV y nuevo cáncer

Varios estudios describen un riesgo de cáncer oculto en pacientes que desarrollaron eventos trombóticos⁽⁴²⁾. El riesgo de desarrollo de cáncer en los 12 meses posteriores al diagnóstico de ETV es cercano al 6%⁽⁴³⁾. Este riesgo es más elevado en ausencia de factores de riesgo predisponentes a trombosis (ETV no provocada) comparado con el de pacientes con ETV secundaria o provocada (7,6% versus 1,9%, respectivamente), y es aún más elevado en pacientes con ETV recurrente (OR 4,3; IC 95%: 1,2-15,3)⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, varios estudios aleatorizados controlados

no pudieron demostrar que una estrategia agresiva de rastreo de cáncer oculto en pacientes con ETV no provocada mediante tomografía computarizada (con colonoscopia y gastroscopia virtual, y pancreatografía) o tomografía por emisión de positrones (PET/CT) con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG), en comparación con un rastreo básico, se asocie con un beneficio en términos de mayor proporción de diagnóstico al año y mejor pronóstico oncológico que una estrategia de rastreo de cáncer convencional adecuado a la edad del paciente⁽⁴⁵⁾. Si bien algunos estudios recientes que comparan estrategias de

rastreo de cáncer oculto mediante uso de PET/CT versus estrategias de rastreo convencionales han hallado una mayor tasa de diagnóstico temprano, esto parece equilibrarse al año, y no contamos con estudios que confirmen un impacto en el pronóstico⁽⁴⁶⁾.

3.6.2 ETV y estudio de trombofilia

La trombofilia implica la presencia de un trastorno del mecanismo hemostático en el que hay una predisposición anormal al desarrollo de trombosis. Esto no implica necesariamente la aparición de un evento trombótico, pero sí un aumento importante del riesgo espontáneo o asociado a ciertas condiciones especiales (p. ej., procedimientos quirúrgicos, tratamientos hormonales)⁽⁴⁷⁾. Las trombofilias pueden ser clasificadas según si poseen un bajo/alto riesgo trombótico y su origen hereditario (genético) o adquirido (Tabla 9).

Existe consenso general acerca de que los estudios de trombofilia solo deben ser solicitados en escenarios en los que un hallazgo positivo en los resultados modificaría la toma de decisiones con respecto a la selección del agente anticoagulante apropiado, o la continuidad del tratamiento anticoagulante para evitar ETV recurrente⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

En pacientes con un primer episodio de ETV no provocado (sin un factor de riesgo evidente), el riesgo de recurrencia posterior a la suspensión del tratamiento anticoagulante permanece elevado, aun en ausencia de trombofilia. El tratamiento anticoagulante, si bien reduce significativamente el riesgo de recurrencia, posee un riesgo aumentado de hemorragias mayores. Sin embargo, en un análisis de datos provenientes de estudios aleatorizados controlados, el beneficio en la disminución de ETV recurrente mediante la anticoagulación indefinida en todos los pacientes con ETV espontánea (o no provocada) resultó mayor que el riesgo de hemorragias, en caso de que se hubiera limitado el tratamiento indefinido solo para pacientes con estudios de trombofilia positivos⁽⁴⁹⁾. Por esta razón, recomendamos no solicitar en forma sistemática y rutinaria estudios de trombofilia ante situaciones de primer evento de ETV no provocada. Sin embargo, sugerimos considerar la solicitud de estos estudios en pacientes menores de 50 años que sufren un primer episodio de ETV idiopática, ya que el tratamiento anticoagulante indefinido podría tener un balance riesgo-beneficio diferente de aquel de la población

de más de 50 años. También puede considerarse la solicitud de estudios de trombofilia en este escenario (primer evento ETV no provocada) en pacientes con antecedentes familiares de trombofilia, ya que esta información podría ser de utilidad para su línea familiar.

En pacientes con ETV secundaria a un procedimiento quirúrgico, la detección de trombofilia seguida de anticoagulación indefinida podría reducir mínimamente la recurrencia de ETV (4 menos por cada 1000 pacientes al año), elevando el riesgo de sangrado mayor (hasta 7 más por cada 1000 pacientes en riesgo alto). Debido a que la recurrencia de ETV es baja en estos pacientes (10 eventos por cada 1000 pacientes durante el primer año sin anticoagulantes orales, se interpreta que los beneficios de la anticoagulación indefinida, o limitada a los pacientes con estudios de trombofilia positiva, son triviales con relación al potencial riesgo de hemorragia del tratamiento. Por estas razones, no está indicada la solicitud de estudios de trombofilia en tales escenarios⁽⁴⁹⁾.

Las pacientes con ETV en el contexto de embarazo y puerperio, o uso de tratamientos hormonales (anticonceptivos, estimulación hormonal u otra hormonoterapia) deben ser estudiadas para detectar la presencia de trombofilia hereditaria y adquirida, en función de seleccionar apropiadamente a quienes que se beneficiarán de un tratamiento anticoagulante indefinido y para definir una conducta en futuros embarazos. Si bien la prevalencia de ETV en estos escenarios es baja (1 ETV por cada 1000 a 2000 embarazos), dichos factores aumentan 3 veces el riesgo basal de desarrollar un ETV^(51,52).

Las guías de la Sociedad Americana de Hematología (American Society of Hematology, ASH) sugieren que podrían solicitarse estudios de trombofilia para definir la duración del tratamiento anticoagulante en pacientes que desarrollaron un primer evento trombótico provocado por un factor de riesgo no quirúrgico mayor transitorio, como por ejemplo: hospitalización de 3 o más días con privilegios de baño solamente por una condición médica aguda, o la combinación de 1 o más factores de riesgo transitorio menores (hospitalización por menos de 3 días por una condición médica aguda, confinamiento en cama fuera del hospital por 3 o más días o lesión en miembro inferior con trastorno de la movilidad durante al menos 3 días)⁽⁴⁹⁾. Las recomendaciones en

este apartado están basadas en datos provenientes de estudios observacionales y en la interpretación de potenciales riesgos y beneficios derivados de estos, que realizan múltiples sociedades científicas. No hay estudios que proporcionen alta calidad o certeza

en la evidencia para la toma de decisiones sobre la extensión del tratamiento anticoagulante en forma indefinida, por lo que es razonable que este tipo de decisiones sean analizadas caso por caso y compartidas con médicos referentes del área de la hemostasia.

Tabla 9. Trombofilias más comunes categorizadas acorde con el riesgo de producir eventos trombóticos, y con su origen (hereditario o adquirido)

Trombofilia de ALTO riesgo		Trombofilia de BAJO riesgo	
Síndrome antifosfolípido	Adquirido	FVL heterocigota	Hereditario
Deficiencia de antitrombina	Hereditario	PT20210 heterocigota	Hereditario
Deficiencia de proteína C	Hereditario	Hiperhomocisteinemia	Adquirido
Deficiencia de proteína S	Hereditario		
FVL homocigota	Hereditario		
PT20210 homocigota	Hereditario		
Doble heterocigota (FVL/ PT20210) y otras trombofilias combinadas	Hereditario		

FVL: factor V de Leyden; PT: protrombina.

Bibliografía

1. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-9. <https://doi.org/10.1378/chest.112.4.974>
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I4-I8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66>
3. Chunalal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniati M, Panju AA, Simel DL, et al. Does this patient have pulmonary embolism? *JAMA* 2003;290:2849-58. <https://doi.org/10.1001/jama.290.21.2849>
4. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295:199-207. <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.199>
5. Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, Bingham L, Spagou K, Davies AH. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology* 2017;32:516-31. <https://doi.org/10.1177/0268355516678729>
6. Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2012;10:1276-90. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04739.x>
7. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9. <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.172>
8. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004>
9. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08140-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08140-3)
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Keaton C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa023153>
11. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost* 2008;6:772-80. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02944.x>
12. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol* 2017;39:98-103. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12665>
13. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: A systematic review. *J. Thromb. Haemost* 2007;5:296-304. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x>
14. Duboscq C, Ceresetto J, Martinuzzo M, Bottaro F, Ramos G, Echenagucia M, y col. Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso. *Revista Hematología* 2019;22:55-65.
15. CLSI. Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease; approved guideline. CLSI document H59-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
16. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost* 2010;8:957-70. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x>
17. Bonorino JM, Alarcón P, Bilbao JA, Aris Cancela ME. Tromboembolismo pulmonar agudo durante el embarazo y puerperio. De la sospecha al diagnóstico. Sociedad Argentina de Cardiología. PROSAC. Módulo 18. Fascículo N°1. 2020.
18. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. YEARS study group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30885-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30885-1)
19. Manzoni M, Reggiani M. GrAM (Gruppo di Autoformazione Metodologica). A simplified diagnostic algorithm for the management of suspected pulmonary embolism: the YEARS study. *Intern Emerg Med* 2018;13:429-31. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1819-9>
20. Edimero-Dy M, Robert-Ebadi H, Richardson L, Bellesini M, Verschuren F, Moumneh T, et al. External validation of the YEARS diagnostic algorithm for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2020;18:3289-95. <https://doi.org/10.1111/jth.15083>
21. Fan BE, Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer Levels for the

- exclusion of pulmonary embolism: making sense of international guideline recommendations. *J Thromb Haemost* 2024;22:604-8. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.12.015>
22. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
 23. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2492>
 24. Robert-Ebadi H, Robin P, Hugli O, Verschuren F, Trinh-Duc A, Roy PM, et al. Impact of the age-adjusted D-Dimer cutoff to exclude pulmonary embolism: A Multinational Prospective Real-Life Study (the RELAX-PE Study). *Circulation* 2021;143:1828-30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052780>
 25. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Age-Adjusted and Clinical Probability Adapted D-Dimer Cutoffs to Rule Out Pulmonary Embolism: A Narrative Review of Clinical Trials. *J Clin Med* 2024;13:3441. <https://doi.org/10.3390/jcm13123441>
 26. Nybo M, Hvas AM. Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77:568-73. <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1390783>
 27. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
 28. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18028. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.28>
 29. Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2013;11:412-22. <https://doi.org/10.1111/jth.12124>
 30. de Jong CMM, Kroft LJM, van Mens TE, Huisman MV, Stöger JL, Klok FA. Modern imaging of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2024;238:105-16. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.04.016>
 31. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-22. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x>
 32. Thakur R, Singhal M, Aggrawal AN, Gorski U, Sharma N, Bhalla A, et al. Comparison of high-pitch prospective electrocardiogram-gated pulmonary CT angiography with standard CT pulmonary angiography on dual-source CT for detection of subsegmental pulmonary embolism in patients suspected of acute pulmonary embolism. *Pol J Radiol* 2022;87:e296-e303. <https://doi.org/10.5114/pjr.2022.117065>
 33. Ubaldini J, Bilbao J, Spennato M, Bonorino J, Flores L, Kenar M, y col. Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:74-91.
 34. Willemink MJ, Persson M, Pourmorteza A, Pelc NJ, Fleischmann D. Photon-counting CT: Technical principles and clinical prospects. *Radiology* 2018;289:293-312. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172656>
 35. Pannenbecker P, Huflage H, Grunz JP, Gruschwitz P, Patzer TS, Weng AM, et al. Photon-counting CT for diagnosis of acute pulmonary embolism: potential for contrast medium and radiation dose reduction. *Eur Radiol* 2023;33:7830-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09777-9>
 36. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743-53. <https://doi.org/10.1001/jama.298.23.2743>
 37. Baumgartner C, Klok FA, Carrier M, Limacher A, Moor J, Righini M, et al. Clinical Surveillance vs. Anticoagulation For low-risk patiEnts with isolated SubSegmental Pulmonary Embolism: protocol for a multicentre randomized placebo-controlled non-inferiority trial (SAFE-SSPE). *BMJ Open* 2020;10:e040151. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040151>
 38. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International

- Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
39. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-4. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>
 40. Perea G, Corneli M, Glenney P, Barrangu S, Izaguirre A, Elissamburu P, y col. Consenso de Ecografía Doppler Vascular. Versión resumida. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:1-56.
 41. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60594-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60594-2)
 42. Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: An epidemiological study. *BMJ* 1994;308:891-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6933.891>
 43. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323-33. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00007>
 44. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1128-33. <https://doi.org/10.1056/NEJM199210153271604>
 45. Zhou M, Zhang L, Ding Y, Wang Y, Yan D, Lin C, et al. Extensive screening for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: A meta-analysis. *Thromb Res* 2017;157:147-53. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.07.019>
 46. Robin P, van Es N, Le Roux PY, Rondina M, Lecumberri R, Beckers M, et al. Performance of 18F-fluorodesoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism: Results from an individual patient data meta-analysis. *Thromb Res* 2020;194:153-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.034>
 47. Guías de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. Edición 2023. Acceso agosto 2024: https://sah.org.ar/docs/guias/2023/Guia_SAH_2023.pdf
 48. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1248-63. <https://doi.org/10.1093/eur-jpc/zwab088>
 49. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv* 2023;7:7101-38. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010177>
 50. Dicks AB, Moussallem E, Stanbro M, Walls J, Gandhi S, Gray BH. A Comprehensive review of risk factors and thrombophilia evaluation in venous thromboembolism. *J Clin Med* 2024;13:362. <https://doi.org/10.3390/jcm13020362>
 51. Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2010;8:998-1003. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03794.x>
 52. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006>

Estratificación de riesgos

CAPÍTULO 4. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS

4.1 Estratificación pronóstica de la TVP y del TEP. ¿Cómo estratificar el riesgo clínico (pronóstico) de la TVP y el TEP?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En todo paciente con ETV se recomienda la estratificación de los diferentes riesgos asociados a la patología y a su tratamiento.	I	C
En pacientes con TVP se recomienda la evaluación del riesgo isquémico del miembro y del desarrollo de síndrome posttrombótico.	I	C
En pacientes con TEP se recomienda la estratificación de riesgo de muerte y/o shock basada en parámetros hemodinámicos indicativos de inestabilidad (paro cardíaco reanimado, shock manifiesto o caída de la presión arterial sistólica > de 40 mmHg no provocado por hipovolemia, sepsis o arritmia) para seleccionar en forma rápida al individuo que requiere reperfusión.	I	B
En pacientes sin fallo hemodinámico se sugiere la integración de puntajes de riesgo validados (preferentemente PESI o PESI simplificado), marcadores serológicos de injuria miocárdica e imágenes cardiovasculares para completar la estratificación pronóstica inicial.	I	B
En pacientes de bajo o moderado riesgo estratificados con TC como método de imágenes, se sugiere la realización de un ecocardiograma para complementar la estratificación en los casos en que la TC no aporte información del compromiso del ventrículo derecho.	IIa	B
Se recomienda la estratificación de riesgo de recurrencia para definir el potencial beneficio del tratamiento anticoagulante extendido.	I	B

La evaluación de riesgo (pronóstico) de pacientes con ETV abarca diferentes esferas, relacionadas con las principales complicaciones de la patología y de su tratamiento. En la TVP, la valoración inicial apunta a determinar el riesgo vital del miembro (flegmasia cerúlea o *alba dolens*), el riesgo de TEP (mayor riesgo en TVP más proximales y no oclusivas) y el riesgo de desarrollar un síndrome posttrombótico (SPT) (véase capítulo 10). En el TEP, la valoración inicial apunta a la estratificación del riesgo de muerte o colapso hemodinámico. Esta valoración es esencial para el manejo efectivo de la TVP y el TEP, ya que permite determinar el nivel de atención necesario (ambulatorio o internación), el nivel de complejidad (sala general o cuidados intensivos), la estrategia de anticoagulación (tipo de anticoagulante y tiempo de anticoagulación) y la necesidad de reperfusión (fibrinolíticos, terapia guiada por catéter, trombectomía quirúrgica). En todos los casos, el riesgo de recidiva y de sangrado debe ser parte de la evaluación pronóstica.

4.1.1 Estratificación de riesgo en el TEP

Una serie de variables clínicas de fácil relevamiento se encuentran asociadas con mayor mortalidad en el corto plazo. El puntaje de riesgo PESI y su versión

simplificada adquirieron gran popularidad y son muy utilizados para la evaluación pronóstica inicial de pacientes con TEP, ya que permiten una rápida categorización del riesgo de muerte a 30 días (Tabla 1)^(1,2). Los marcadores serológicos de lesión miocárdica (troponinas) y de disfunción ventricular (BNP y NT-proBNP) resultan útiles en la estratificación de riesgo de muerte y eventos graves a corto plazo en pacientes con TEP. La elevación de troponinas (T o I) en el contexto de un TEP se asocia con un incremento de 5 veces en el riesgo de muerte⁽³⁾. Su utilidad en pacientes con shock es limitada debido a que el fallo hemodinámico es el principal predictor de muerte en estos pacientes. La mayor fortaleza del PESI y de los biomarcadores, sin embargo, es su valor predictivo negativo, para definir pacientes de bajo riesgo clínico con baja tasa de eventos en el seguimiento y posibilidad de tratamiento ambulatorio; aunque también tienen gran utilidad para categorizar los pacientes de riesgo intermedio⁽³⁻⁶⁾.

4.1.2 Diagnóstico de dilatación, disfunción y fallo de ventrículo derecho (VD). ¿Qué métodos diagnósticos y qué criterios los definen?

La ecocardiografía Doppler presenta limitaciones para el diagnóstico de TEP en la población con

Tabla 1. Puntajes PESI y PESI simplificado

Puntaje PESI	
Predictores	Puntaje
Edad	Edad en años
Sexo masculino	+10
Historia de cáncer	+30
Historia de insuficiencia cardíaca	+10
Historia de enfermedad pulmonar crónica	+10
Frecuencia cardíaca \geq 110 latidos x minuto	+20
Presión arterial sistólica $<$ 100 mmHg	+30
Frecuencia respiratoria \geq 30 por minuto	+20
Temperatura $<$ 36°	+20
Alteración de estatus mental	+60
Saturación de oxígeno arterial $<$ 90%	+20
Puntaje PESI simplificado	
Edad $>$ 80 años	1
Historia de cáncer	1
Historia de enfermedad cardíaca o pulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca \geq 110 latidos por minuto	1
Presión arterial sistólica $<$ 100 mmHg	1
Saturación de oxígeno arterial $<$ 90%	1

Puntaje PESI: \leq 65 clase I; 66-85 clase II; 86-105 clase III; 106-125 clase IV y $>$ 125 clase V.

Los pacientes en clase I y II se definen como bajo riesgo.

Puntaje PESI simplificado: 0, bajo riesgo; 1 o más, alto riesgo.

sospecha clínica debido a su baja sensibilidad; sin embargo, ha demostrado su utilidad diagnóstica y pronóstica en numerosos escenarios clínicos⁽⁷⁾. El examen ecocardiográfico es de gran utilidad para estratificar el riesgo del paciente y descartar la presencia de disfunción del VD y otros marcadores pronósticos como el trombo en tránsito, además de tener utilidad para el diagnóstico diferencial de disnea aguda. En los pacientes que se encuentran hemodinámicamente inestables, un ecocardiograma que no evidencia signos de sobrecarga o disfunción de VD excluye al TEP como causa de la inestabilidad. En este último caso, la ecocardiografía puede ser una ayuda adicional para el diagnóstico diferencial de la causa del shock al ser útil para descartar taponamiento cardíaco, disfunción valvular aguda, disfunción global o regional grave del VI, disección aórtica o hipovolemia⁽⁸⁾.

Los criterios ecocardiográficos para estratificar el riesgo temprano de TEP son: 1) dilatación del VD en el eje largo paraesternal, 2) índice VD/VI $>$ 1 en plano de 4 cámaras y el signo de McConnell, 3) aplanamiento del septum interventricular (SIV) en eje corto paraesternal, 4) dilatación de vena cava inferior (VCI) y disminución del colapso

inspiratorio, 5) signo 60/60, tiempo al pico pulmonar menor de 60 ms y “notch” en mesosístole con gradiente pico sistólico tricuspídeo $<$ 60 mmHg, 6) excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo disminuido $<$ 16 mm, medido en Modo M, 7) disminución de la velocidad pico sistólica (S') a nivel del anillo tricuspídeo $<$ 9,5 cm/s^(7,9-11).

Los trombos móviles detectados en el VD, en especial asociados a disfunción ventricular, correlacionan con aumento de la mortalidad⁽¹²⁻¹⁵⁾.

En algunos pacientes con sospecha de TEP agudo, o crónico con TEP agudo sobreagregado, la ecocardiografía puede detectar un aumento del grosor de la pared del VD ($>$ 5 mm) o una velocidad del flujo en la insuficiencia tricuspídea aumentada con valores compatibles con sobrecarga aguda de presión del VD ($>$ 3,8 m/s o un gradiente pico sistólico de la válvula tricúspide $>$ 60 mmHg), con dilatación de aurícula derecha mayor que la aurícula izquierda. En estos casos se tendría que incluir la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica u otra forma de hipertensión pulmonar en el diagnóstico diferencial^(16,17).

La angio-TC se ha convertido en la primera modalidad de diagnóstico por su precisión y es

además un método que colabora con la estratificación de riesgo⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Entre las variables tomográficas con valor pronóstico podemos mencionar: 1) el aplanamiento septal, 2) el abombamiento SIV hacia el ventrículo izquierdo, 3) el reflujo de contraste hacia la vena cava inferior, 4) la medición del índice VD/VI > 1 medido en cortes axiales, 5) el índice VD/VI en cuatro cámaras y 6) el índice de volumen VD/VI⁽²¹⁻²⁷⁾.

La angio-TC de alta resolución permite efectuar una valoración inicial de la relación VD/VI, y es la primera medida para realizar por su simplicidad y por ser ampliamente validada como factor pronóstico⁽²²⁾. Se observó que una relación VD/VI > 1 medida en imágenes axiales fue predictor de riesgo en varios estudios. Un metanálisis de 4 estudios con más de 13 000 pacientes demostró que un cociente VD/VI aumentado > 1 en la angio-TC se asoció con un aumento de 2,5 veces en el riesgo de mortalidad por cualquier causa (OR 2,5; IC 95%: 1,8-3,5) y con un aumento por 5 veces en el riesgo de mortalidad relacionada con TEP (OR 5; IC 95%: 2,7-9,2)⁽²³⁾. La posición anormal del SIV, el reflujo de contraste significativo en VCI, el índice VD/VI en cuatro cámaras > 1 y el índice de volumen 3D VD/VI fueron predictores de muerte a 30 días. El HR para mortalidad del índice VD/VI > 1 en cuatro cámaras y para el índice de volumen 3D VD/VI fue de 3,7 (IC 95%: 1,1 -12,6) y 6,49 (IC 95%: 1,8-23,8), respectivamente. La medición del índice de volumen 3D de VD/VI > 1,2 como predictor de muerte a los 30 días fue superior a todos los otros signos. Cabe destacar que, en ausencia de este último signo, la supervivencia a 30 días fue del 97,3%⁽²²⁾. Mucha de la información pronóstica que puede proveer la angio-TC requiere entrenamiento en imágenes, por lo que su aprovechamiento podría estar limitado en el personal no entrenado.

La utilidad de la venografía por tomografía computarizada para TVP de miembros inferiores y de pelvis quedó demostrada en el estudio PIOPED 2. Este método puede capturar imágenes en el tiempo venoso durante el mismo procedimiento diagnóstico del TEP, sin necesidad de más contraste. Es una herramienta útil cuando el Doppler venoso dependiente del operador es negativo. En la actualidad, este método no ha sido validado, por lo cual no se recomienda su realización de rutina⁽²⁸⁾.

4.1.3 Combinación de marcadores de riesgo para la estratificación del TEP

La combinación de los marcadores desarrollados en este capítulo permite una estratificación de riesgo de muerte y colapso hemodinámico integral de los pacientes con TEP. Por su utilidad y simplicidad reproduciremos la clasificación de la Guía para el diagnóstico y manejo del TEP de la Sociedad europea de cardiología y patología respiratoria (ESC-ERS) que estratifica a los pacientes en: bajo, intermedio y alto riesgo. A su vez, los de riesgo intermedio pueden subclasificarse en intermedio-bajo e intermedio-alto (Tabla 2)⁽²⁹⁾.

Los pacientes de alto riesgo son aquellos posparo cardiorrespiratorio por TEP, shock manifiesto, presión arterial sistólica < 90 mm Hg o caída de 40 mm Hg con fallo de VD confirmado por TC o ecocardiografía, no ocasionada por hipovolemia, arritmia o sepsis. Estos pacientes requieren internación en cuidados intensivos y tratamiento de reperfusión de urgencia. Debido a que la categoría de alto riesgo se determina clínicamente (posparo cardiorrespiratorio o shock), no son necesarias otras herramientas para la estratificación pronóstica y definición de las conductas iniciales. En aquellos pacientes que no cumplen los criterios de alto riesgo, la reclasificación con empleo de otras herramientas puede colaborar en la toma de decisiones.

Los pacientes de riesgo bajo son aquellos estables, con un puntaje de PESI o PESI simplificado bajo, sin elevación de biomarcadores y sin signos de disfunción de ventrículo derecho en los estudios por imágenes. En caso de no existir contraindicaciones serían candidatos para recibir solo anticoagulación y aptos para un egreso hospitalario temprano o tratamiento ambulatorio en casos seleccionados^(30,31).

El grupo de riesgo intermedio involucra un espectro amplio de individuos con presencia de predictores de mala evolución. Los coloca en esta categoría la positividad de alguno o varios marcadores de riesgo clínico, serológico o de imágenes. Presentan riesgo intermedio-alto aquellos individuos con PESI elevado, disfunción de VD y elevación de troponinas o péptidos natriuréticos. De riesgo intermedio-bajo son aquellos que no manifiestan alguno de estos parámetros. Ciertos grupos también consideran de riesgo intermedio a aquellos individuos con alta carga trombótica o con patentes electrocardiográficas

Tabla 2. Estratificación de riesgo de muerte del TEP a 30 días

Riesgo de mortalidad temprana		Indicadores de riesgo			
		Inestabilidad hemodinámica ^a	Parámetros clínicos de TEP grave y/o comorbilidades: PESI III-IV o sPESI ≥ 1	Disfunción de VD en ETT o angio-TC	Elevación de troponinas, BNP o NT-proBNP
ALTO		+	+ b	+	+ b
INTERMEDIO	alto	-	+	+	+
	bajo	-	+	Una (o ninguna) positiva	
BAJO		-	-	c	

Angio-TC: angiotomografía pulmonar computarizada; TEP: tromboembolismo pulmonar; ETT: ecocardiograma transtorácico; PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index*; sPESI: PESI simplificado; VD: ventrículo derecho.

(a) Una de las siguientes presentaciones clínicas: paro cardíaco; shock obstructivo (tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg o requerimiento de vasopresores para lograr TA mayor de 90 mm Hg a pesar de presiones de llenado adecuadas, en combinación con hipoperfusión de órganos periféricos); hipotensión persistente (tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg, o una caída mayor de 40 mmHg por más de 15 minutos no causada por arritmia, hipovolemia o sepsis.

(b) En presencia de inestabilidad hemodinámica secundaria a TEP, debe existir disfunción de VD, aunque no se requiere la evaluación del PESI ni la elevación de biomarcadores.

(c) Evaluación opcional. Si se mide deben ser negativos. En caso de ser alguno positivo debe clasificarse como riesgo intermedio

asociadas a peor pronóstico (bloqueo de rama derecha agudo, patrón S1Q3T3, ondas T negativas de V1 a V3 o desnivel del segmento ST)^(32,33).

El deterioro moderado a grave de la función del VD, la escasa reserva cardiorrespiratoria, la falta de mejoría o el empeoramiento de estos parámetros durante las primeras horas de tratamiento y la presencia de trombo en tránsito son hallazgos que pueden identificar a pacientes con mayor riesgo evolutivo.

4.1.4 Riesgo de recurrencia en la ETV

En la estratificación de riesgo de recurrencia de la ETV es fundamental la definición de sus desencadenantes. Los episodios de ETV asociados con desencadenantes transitorios quirúrgicos presentan una baja proporción de recurrencia después de 3 a 6 meses de anticoagulación (cerca al 3% a 5 años). En aquellos con desencadenantes clínicos transitorios (embarazo, terapia con estrógenos), la recidiva ronda el 15% a 5 años, mientras que los pacientes que presentan ETV sin desencadenantes registran una tasa de recidiva entre el 25 y 30% a 5 años^(34,35). Algunas trombofilias presentan un incremento del riesgo de recidiva similar al grupo sin desencadenantes⁽³⁶⁾. En el extremo opuesto, aquellos pacientes con desencadenantes permanentes o con ETV

presentan una elevada proporción de recurrencia luego de suspender la anticoagulación (mayor de 30% a 5 años).

Entre los pacientes con ETV sin desencadenantes, el puntaje de riesgo DASH definió como variables asociadas a mayor recurrencia de tromboembolismo al dímero-D positivo luego de suspender la anticoagulación, a la edad menor de 50 años, al sexo masculino y la ETV no asociada a hormonoterapia en la mujer⁽³⁷⁾. La tasa de recidiva al año fue de 3,1% en pacientes con 0-1 variable, 6,4% con 2 variables y 12,3% con 3 o 4 variables. Otras herramientas para la estratificación de riesgo de pacientes con ETV sin desencadenantes son el puntaje de predicción de Viena⁽³⁸⁾, el propuesto por el *THE-VTE study*⁽³⁹⁾ y el HERDOO2⁽⁴⁰⁾.

Algunos estudios mostraron que un dímero-D negativo al mes de suspender la anticoagulación y la ausencia de trombosis residual por ecografía Doppler se asocian con baja proporción de recidiva en el seguimiento sin anticoagulación⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. Sin embargo, por sí solas estas herramientas no han demostrado en forma consistente predecir adecuadamente el riesgo de recurrencia de trombosis, por lo que su uso sistemático para todos los pacientes con ETV no está recomendado.

4.2 Riesgo de sangrado durante el tratamiento. ¿Cómo evaluar el riesgo de sangrado del tratamiento anticoagulante?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda la evaluación del riesgo de sangrado al momento de iniciar la anticoagulación y si se plantea extender su duración más allá de los 3-6 meses.	I	B
Se recomienda la evaluación periódica del riesgo de sangrado durante todo el tratamiento anticoagulante.	I	B
Se recomienda evaluar condiciones clínicas y/o tratamientos concomitantes que contraindiquen el inicio del tratamiento anticoagulante y/o fibrinolítico.	I	B
Se recomienda modificar factores adicionales que aumenten el riesgo hemorrágico (antiagregantes, AINE, otros).	I	B
Se recomienda la evaluación del riesgo de sangrado mediante juicio clínico complementado con herramientas validadas (puntajes).	I	B
Se recomienda en contra de utilizar los puntajes disponibles actualmente como “única herramienta” en la toma de decisiones para suspender o extender el tratamiento anticoagulante.	III	B
En caso de utilizar los puntajes validados, considerar sus limitaciones para la toma de decisiones.	Ia	C

Los anticoagulantes tienen un índice terapéutico bajo, y el sangrado es el efecto adverso más importante del tratamiento con estos fármacos. El beneficio anticoagulante y el riesgo de hemorragia están estrechamente relacionados, de manera que puede perderse el beneficio clínico neto cuando se indican estos agentes en pacientes con alta probabilidad de hemorragias. Por lo tanto, definir el riesgo de sangrados al inicio del tratamiento de una ETV es tan importante como la elección correcta del agente terapéutico. La incidencia de sangrado mayor en estudios prospectivos varía entre 1 y 3% por año, pero, en series de casos con pacientes más frágiles por edad o comorbilidades, puede llegar al 2 a 15% por año, con una mortalidad entre 10 y 50% según la localización del sangrado⁽⁴⁵⁾. El sangrado digestivo totaliza las dos terceras partes de los episodios de sangrado mayor por anticoagulantes, pero con una mortalidad relativamente baja de hasta 10%. Una hemorragia cerebral, en cambio, en un paciente anticoagulado con dicumarínicos, tiene una mortalidad de 40-50% y totaliza cerca del 90% de todas las muertes asociadas a warfarina.

Tanto el riesgo de recurrencia trombótica como el de sangrado son más altos durante los primeros meses del tratamiento de la ETV. En la etapa de tratamiento primario de la ETV, el riesgo de recurrencia es muy elevado y generalmente supera el riesgo de sangrado. Después de los primeros 3-6 meses de

anticoagulación, el riesgo de recurrencia disminuye y el costo hemorrágico de continuar la anticoagulación puede ser excesivo. Determinar el riesgo individual de sangrado es útil para seleccionar la indicación de la profilaxis secundaria, así como el tipo de anticoagulante y la dosis adecuada.

4.2.1 Predictores de riesgo de sangrado

Actualmente, carecemos de herramientas eficaces para estratificar el riesgo de sangrado durante el tratamiento primario. Se deberá recurrir al juicio clínico para seleccionar a aquellos pacientes en quienes la anticoagulación o la trombolisis estén contraindicadas. En la Tabla 3 se incluyen los principales predictores de sangrado. Con la combinación de estos se han desarrollado puntajes predictivos del riesgo individual de sangrado, y entre los más utilizados se encuentran el ACCP, HASBLED, HEMORR2HAGES, VTE-BLEED y RIETE (Tablas 4 a 6)⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾. Todos presentan fortalezas y debilidades. Entre sus fortalezas podemos mencionar una rápida estimación del riesgo aproximado de sangrado, lo que puede colaborar en la toma de decisiones terapéuticas. A su vez, si bien no han demostrado superar al juicio clínico, pueden ser una herramienta de utilidad en profesionales de la salud con menor experiencia clínica. Entre sus limitaciones debe considerarse que su capacidad de discriminación de eventos suele ser leve a moderada, con un C-index cercano a

0,7 en los mejores casos. Algunos de los puntajes no discriminan por tipo de evento tromboembólico (no provocado o provocado), presencia de cáncer, etapa del tratamiento (primario o extendido) y tipo de anticoagulante, entre otros. En algunos casos analizaron conjuntamente pacientes con ETV y fibrilación auricular o adaptaron puntajes diseñados originalmente para FA⁽⁴⁹⁾. El puntaje CHAP es exclusivo para ETV no provocada⁽⁵⁰⁾. Estos puntajes presentaron algunas limitaciones para predecir sangrado mayor durante los primeros 90 días de tratamiento⁽⁵¹⁾. En cambio, se utilizan para decidir anticoagulación extendida en pa-

cientes que ya completaron al menos 3 meses de tratamiento⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Un puntaje bajo anticipa la seguridad de la anticoagulación extendida. Cuando el riesgo de recurrencia es muy bajo (ETV posterior a cirugía, que requerirá un tratamiento no mayor de 3 meses) o muy alto (ETV recurrente, que obtendrá un máximo beneficio con el tratamiento extendido, salvo en casos de muy alto riesgo de sangrado). El puntaje predictivo del riesgo de sangrado tendrá menor utilidad. Los predictores de riesgo de sangrado no han sido evaluados en estudios aleatorizados, lo que no avalaría su recomendación sistemática hasta la fecha.

Tabla 3. Variables asociadas con mayor riesgo de sangrado

Factores del paciente NO modificables	Factores del paciente potencialmente modificables	Factores extrínsecos o modificables
Edad > 65 años	Anticoagulación crónica	Tratamiento anticoagulante nuevo (primeros 3 meses)
Sexo femenino	Anemia (Hb < 11g/dL)	Tratamiento antitrombótico doble o triple
Antecedente de HIC o angiopatía amiloide	Plaquetas < 100 000/mm ³	RIN > 3,5
Antecedente de sangrado mayor	Uso de antiagregantes, AINE o corticoides crónicos	Inadecuado tiempo en rango terapéutico (< 65%)
Enfermedades comórbidas como diabetes, fallo renal o hepático, insuficiencia cardíaca, EPOC	Riesgo de caídas	Procedimientos invasivos
	Estado inflamatorio Leucocitos > 10 000/mm ³	Falta de gastroprotección con inhibidores de bomba de protones si existe riesgo de sangrados
Fallo renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min)	Hipertensión arterial no controlada	Dosis del tratamiento antitrombótico no ajustada al riesgo de sangrados
Cirugía mayor o politraumatismo (último mes)	Manejo por múltiples especialidades médicas	
Diátesis hemorrágica	Polifarmacia	Sangrado AVK > ACOD
Cáncer activo		Uso de fibrinolíticos
ACV isquémico previo		Dosis AAS 300 vs. 100 mg /día
		ACOD en cáncer gastrointestinal o genitourinario activo

HIC: hemorragia intracerebral, AINE: antiinflamatorios no esteroideos, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ACV: accidente cerebrovascular.

Tabla 4. Predictor HAS-BLED

H	Hipertensión arterial sistólica no controlada (> 160 mm Hg)	1
A	Fallo renal (creatinina > 2,25 mg/%) o fallo hepático (bilirrubina total > 2 mg% o GPT × 3)	1
S	ACV previo	1
B	Antecedente o predisposición al sangrado	1
L	RIN lábil con tiempo en rango (< 60%)	1
E	Edad > 65 años	1
D	Fármacos que afectan a la hemostasia como aspirina o AINE, Abuso de alcohol	1

0 puntos (Riesgo Bajo): 1-2,5%/año sangrado mayor.

1-2 puntos (Riesgo Moderado): 3-5%/año sangrado mayor.

≥ 3 puntos (Riesgo Alto): 12,5% / año sangrado mayor.

Tabla 5. Predictor HEMORR2HAGES

H	Insuficiencia hepática o renal	1
E	Abuso de alcohol	1
M	Cáncer	1
O	Añoso > 75 años	1
R	Trombocitopenia, trombocitopatía	1
R2	Antecedente de sangrado	2
H	HTA no controlada	1
A	Anemia	1
G	Polimorfismo CYP2C9	1
E	Riesgo alto de caídas	1
S	ACV previo	1

0-1 puntos (Riesgo Bajo): 2% / año sangrado mayor
 2-3 puntos (Riesgo Intermedio): 5% / año sangrado mayor
 ≥ 4 puntos (Riesgo Alto): 12%/ año sangrado mayor.

Tabla 6. Predictor RIETE para ETV

> 75 años	1
Sangrado reciente	2
Cáncer activo	1
Fallo renal (creatinina > 1,2 mg/dL)	1,5
Anemia	1,5
TEP al diagnóstico	1

0 puntos (Riesgo Bajo): 0,3% sangrado mayor en 3 meses.
 1-4 puntos (Riesgo Moderado): 2,5% sangrado mayor en 3 meses.
 > 4 puntos (Riesgo Alto): 7,3% sangrado mayor en 3 meses.

4.3 Trombo en tránsito. ¿Cuál es su implicación pronóstica y terapéutica?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda una evaluación multidisciplinaria para personalizar el tratamiento de los trombos en cavidades derechas, eligiendo el método según las características del paciente, del trombo y la disponibilidad y experiencia del centro.	I	C

Los trombos en el corazón derecho (TCD) son coágulos visualizados en la aurícula derecha (AD), ventrículo derecho (VD) o en la cava inferior proximal. Pueden ser móviles, inmóviles o adheridos a dispositivos como marcapasos y catéteres venosos. Los TCD libres asociados a la ETV son conocidos como trombos en tránsito^(55,56). La incidencia de TCD en pacientes con TEP varía entre el 3 y el 23%; son más frecuentes en casos de TEP de alto riesgo con grandes coágulos en las arterias pulmonares⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

Un análisis de la literatura sobre 207 pacientes con trombo en tránsito mostró que la edad media era de 60 años, con un 51,7% de hombres⁽⁵⁸⁾. El 32,4% presentó hipotensión, 48,8% taquipnea, 42,5% insuficiencia respiratoria aguda y 31,4% shock cardiogénico. La disnea fue el síntoma más común (78,7%),

seguida por dolor torácico (26,6%), síncope (15,5%) y palpitaciones (9,2%). En el electrocardiograma, el 8,7% presentaba bloqueo de rama derecha, el 30,7% ondas T invertidas en derivaciones inferiores o precordiales derechas, y 26% signos de sobrecarga del VD. La asociación con TEP fue informada en el 85% de los casos y la presencia de TVP en 33,3%. El diagnóstico se realizó mediante ecocardiografía transtorácica en el 88% de los casos, mientras que la ecocardiografía transesofágica o la tomografía computarizada fueron necesarias en los demás casos. En el contexto de la ETV, y particularmente en el TEP, la presencia de trombos en las cavidades derechas y el trombo en tránsito se asocian con mayor desarrollo de shock obstructivo y mortalidad⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Las revisiones y metanálisis más recientes informa-

ron una mortalidad cercana al 20% en el corto plazo, incrementando aproximadamente en 2,5 veces la mortalidad del TEP^(45,57).

El tratamiento óptimo de los TCD con TEP concomitante no está definido y varía desde la anticoagulación sola hasta terapias avanzadas, que incluyen fibrinólisis sistémica, terapias endovasculares y embolectomía quirúrgica. Los estudios observacionales disponibles presentan resultados contradictorios, y su validez es cuestionable debido a los sesgos propios del diseño, en particular al sesgo de selección para los tratamientos específicos. Algunos indican que la anticoagulación sola puede estar asociada a una mayor mortalidad comparada con la fibrinólisis sistémica o la embolectomía quirúrgica^(57,59,60).

No contamos con evidencia sólida que demuestre que la presencia de un TCD (incluido el trombo en tránsito) deba modificar sistemáticamente la terapéutica recomendada para la ETV. La elección del tratamiento debe basarse en la experiencia local y en factores específicos del paciente, como la estabilidad hemodinámica, la presencia de foramen oval permeable (FOP), la ubicación y características del TCD, las comorbilidades del paciente y la reserva cardiorrespiratoria. La estrategia de tratamiento debe definirla el equipo médico tratante o PERT y dependerá de cada paciente y de los recursos de cada institución.

Bibliografía

1. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6. <https://doi.org/10.1160/TH13-07-0538>
2. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.199>
3. Becattini C, Vedovati M, Agnelli G. Prognostic Value of Troponins in acute pulmonary embolism. A meta-Analysis. *Circulation* 2007;116:427-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421>
4. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177>
5. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:2191-4. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000100687.99687.CE>
6. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R103. <https://doi.org/10.1186/cc10119>
7. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:907-13. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.05.016>
8. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2014;63:1624. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2013.08.016>
9. Kurzyrna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90:507-11. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02523-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02523-7)
10. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:553-60. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.11.004>
11. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barron M, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2014;12:1020-7. <https://doi.org/10.1111/jth.12589>
12. Torbicki A, Galie' N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-2251. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00479-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00479-0)

13. Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J* 2016;47:869-75. <https://doi.org/10.1183/13993003.00819-2015>
14. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernandez S, Zamorano JL, et al. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017;151:409-16. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.038>
15. Barrios D, Rosa-Salazar V, Jimenez D, Morillo R, Muriel A, Del Toro J, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2016;48:1377-85. <https://doi.org/10.1183/13993003.01044-2016>
16. Alerhand S, Adrian RJ. What echocardiographic findings differentiate acute pulmonary embolism and chronic pulmonary hypertension? *Am J Emerg Med* 2023;72:72-84. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.07.011>
17. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598-605. <https://doi.org/10.1160/TH13-07-0538>
18. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-22. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x>
19. Thakur R, Singhal M, Aggrawal AN, Gorski U, Sharma N, Bhalla A, et al. Comparison of high-pitch prospective electrocardiogram-gated pulmonary CT angiography with standard CT pulmonary angiography on dual-source CT for detection of subsegmental pulmonary embolism in patients suspected of acute pulmonary embolism. *Pol J Radiol* 2022;87:e296-e303. <https://doi.org/10.5114/pjr.2022.117065>
20. de Jong CMM, Kroft LJM, van Mens TE, Huisman MV, Stöger JL, Klok FA. Modern imaging of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2024;238:105-16. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.04.016>
21. Lyhne M, Schultz J, Mac Mahon P, Haddad F, Kalra M, Tso D, et al. Septal bowing and pulmonary artery diameter on computed tomography pulmonary angiography are associated with short-term outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Emerg Radiol* 2019;26:623-30. <https://doi.org/10.1007/s10140-019-01709-9>
22. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM Jr, Nance JW Jr, Bastarriga G, et al. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;8:841-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.04.013>
23. Meinel FG, Nance Jr JW, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2015;128:747759e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.023>
24. Chornenki NLJ, Poorzargar K, Shanjer M, Mbuagbaw L, Delluc A, Crowther M, et al. Detection of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism by computed tomography or echocardiography: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2021;10:2504-13. <https://doi.org/10.1111/jth.15453>
25. Granot Y, Rozenbaum Z, Ziv-Baran T, Fares R, Milwidsky A, Berliner S, et al. Correlation between CT-derived cardiac chamber volume, myocardial injury and mortality in acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2021;205:63-9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.07.005>
26. Cozzi D, Moroni C, Cavigli E, Bindi A, Caviglioli C, Nazerian P, et al. Prognostic value of CT pulmonary angiography parameters in acute pulmonary embolism. *Radiol Med* 2021;8:1030-6. <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01364-6>
27. Henzler T, Krissak R, Reichert M, Sueselbeck T, Schoenberg SO, Fink C. Volumetric analysis of pulmonary CTA for the assessment of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Acad Radiol* 2010;3:309-15. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2009.10.022>
28. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60594-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60594-2)
29. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
30. Zondag W, Kooiman J, Klok F. Outpatient versus inpa-

- tient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42:134-44. <https://doi.org/10.1183/09031936.00093712>
31. Khatib R, Ross S, Alexander Kennedy S, Florez I, Ortel T, Nieuwlaat R, et al. Home vs hospital treatment of low-risk venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2020;11:500-13. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001223>
 32. Digby GC, Kukla P, Zhan ZQ, Pastore C, Piotrowicz R, Schapachniket E, et al. The value of electrocardiographic abnormalities in the prognosis of pulmonary embolism: A consensus paper: Pulmonary Embolism & ECG. *Ann. Noninvasive Electrocardiol* 2015;20:207-23. <https://doi.org/10.1111/anec.12278>
 33. Qaddoura A, Digby G, Kabali C, Kukla P, Zhan Z, Baranchuk A. The value of electrocardiography in prognosticating clinical deterioration and mortality in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2017;40:814-24. <https://doi.org/10.1002/clc.22742>
 34. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor. *Arch Intern Med* 2010;170:1710-6. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.367>
 35. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz J, Schulman S, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:l43-63. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4363>
 36. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1.626 patients. *Haematologica* 2007;92:199-205. <https://doi.org/10.3324/haematol.10516>
 37. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012;10:1019-25. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x>
 38. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1630-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214>
 39. van Hylckama Vlieg A, Baglin CA, Luddington R, MacDonald S, Rosendaal FR, Baglin TP. The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study. *J Thromb Haemost* 2015;9:1642-52. <https://doi.org/10.1111/jth.13043>
 40. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational cohort management study. *BMJ* 2017;356:j1065. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1065>
 41. Palareti G, Cosmi B, Legnani C. D-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054444>
 42. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010;115:481-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-237354>
 43. Prandoni P, Prins M, Lensing A. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2009;150:577-85. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00003>
 44. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood* 2008;112:511-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-131656>
 45. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007;120:700-5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.07.034>
 46. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
 47. Klok FA, Hosel V, Clemens A, Yollo W, Tilke C, Schulman S, et al. Prediction of bleeding events in patients

- with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J* 2016;48:1369-76. <https://doi.org/10.1183/13993003.00280-2016>
48. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto J, Todolí J, Samperiz A, et al. RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31. <https://doi.org/10.1160/TH08-03-0193>
 49. Brown JD, Goodin AJ, Lip GYH, Adams VR. Risk stratification for bleeding complications in patients with venous thromboembolism: application of the HAS-BLED bleeding score during the first 6 months of anticoagulant treatment. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007901. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007901>
 50. Wells PS, Tritschler T, Khan F, Anderson DR, Kahn SR, Lazo-Langner A, et al. Predicting major bleeding during extended anticoagulation for unprovoked or weakly provoked venous thromboembolism. *Blood Advances* 2022;6:4605-16. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007027>
 51. Piovella C, Dalla Valle F, Trujillo-Santos J, Pesavento R, López L, Font L, et al. Comparison of four scores to predict major bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Intern Emerg Med* 2014;9:847-52. <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1073-8>
 52. van Es N, Wells PS, Carrier M. Bleeding risk in patients with unprovoked venous thromboembolism: a critical appraisal of clinical prediction scores. *Thromb Res* 2017;152:52-60. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.02.016>
 53. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood* 2020;135:724-34. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001605>
 54. de Winter MA, van Es N, Büller HR, Visseren FLJ, Nijkeuter M. Prediction models for recurrence and bleeding in patients with venous thromboembolism: a systematic review and critical appraisal. *Thromb Res* 2021;199:85-96. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.031>
 55. Ibrahim WH, Ata F, Choudry H, Javed H, Shunnar KM, Shams A, et al. Prevalence, outcome, and optimal management of free-floating right heart thrombi in the context of pulmonary embolism, a systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022;28:10760296221140114. <https://doi.org/10.1177/10760296221140114>
 56. Khosla A, Mojibian H, Assi R, Tantawy H, Singh I, Pollak J. Right heart thrombi (RHT) and clot in transit with concomitant PE management: Approach and considerations. *Pulm Circ* 2022;12:e12080. <https://doi.org/10.1002/pul2.12080>
 57. Islam M, Nesheim D, Acquah S, Kory P, Kourouni I, Ramesh N, et al. Right Heart thrombi: patient outcomes by treatment modality and predictors of mortality: a pooled analysis. *J Intensive Care Med* 1;34:930-7. <https://doi.org/10.1177/0885066618808193>
 58. Burgos LM, Costabel JP, Galizia Brito V, Sigal A, Maimo D, Iribarren A, et al. Floating right heart thrombi: A pooled analysis of cases reported over the past 10 years. *Am J Emerg Med* 2018;36:911-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.10.045>
 59. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-51. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00479-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00479-0)
 60. Athappan G, Sengodan P, Chacko P, Gandhi S. Comparative efficacy of different modalities for treatment of right heart thrombi in transit: A pooled analysis. *Vascular Medicine (United Kingdom)* 2015;4:131-8. <https://doi.org/10.1177/1358863X15569009>

Tratamiento general y anticoagulación de la ETV

CAPÍTULO 5. TRATAMIENTO GENERAL Y ANTICOAGULACIÓN DE LA ETV

5.1 Manejo domiciliario de la ETV. ¿Qué pacientes con TVP y/o TEP pueden tratarse en forma ambulatoria?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Tratamiento ambulatorio de la enfermedad tromboembólica		
Antes de considerar el tratamiento ambulatorio de la ETV se deben evaluar las condiciones psicosociales del paciente y contar con un sistema capaz de garantizar el cuidado necesario.	I	C
En pacientes con tratamiento ambulatorio se deberá garantizar una visita de seguimiento idealmente dentro las 72 horas del alta, no más allá de los 7 días.	I	C
El tratamiento ambulatorio de pacientes con TVP está recomendado en todos los pacientes, excepto en aquellos que tienen TVP muy sintomática, con flegmasia dolens o compromiso del flujo arterial de las extremidades, alto riesgo de hemorragia o pacientes que tienen indicaciones adicionales de hospitalización.	I	A
Si bien solo ha sido evaluado en TEP, el puntaje HESTIA puede ser utilizado como guía para seleccionar los candidatos a tratamiento ambulatorio por TVP.	IIa	C
Es razonable considerar el tratamiento ambulatorio en pacientes con TEP de bajo riesgo.	IIa	A
En pacientes con TEP se sugiere la utilización de un puntaje validado como el PESI, PESI simplificado o HESTIA para la selección de casos de bajo riesgo candidatos a tratamiento ambulatorio.	IIa	B
En pacientes con TEP de bajo riesgo que serán manejados en forma ambulatoria se sugiere descartar daño miocárdico con troponina y disfunción ventricular por algún método validado.	I	B

Definimos tratamiento ambulatorio como la externación del paciente dentro de las 24 horas del diagnóstico confirmado de TVP o TEP.

El tratamiento ambulatorio y/o de alta temprana (menos de 24 horas de hospitalización) ha demostrado ser factible y seguro en pacientes con TVP y TEP desde los años 90.^(1,2) Múltiples estudios aleatorizados controlados demostraron que las tasas de recurrencia, muerte y sangrado mayor son similares entre los pacientes tratados en forma ambulatoria y aquellos hospitalizados.⁽¹⁻⁵⁾ Asimismo, disminuye los costos asociados al cuidado y aumenta la satisfacción de los pacientes. En la Argentina esta estrategia es factible y segura con iguales beneficios⁽⁶⁾.

Sugerimos que, antes de considerar el tratamiento ambulatorio de la ETV, se deben evaluar las condiciones psicosociales del paciente y contar con un sistema capaz de garantizar el cuidado en tiempo y forma de estos.

5.1.1 ¿Qué pacientes con TVP pueden ser tratados en forma ambulatoria?

Como regla general, se suele priorizar el tratamiento ambulatorio sobre el tratamiento hospitalario,

excepto en pacientes con TVP que amenaza las extremidades, alto riesgo de hemorragia o con indicaciones adicionales de hospitalización^(7,8).

Si bien no existen criterios o puntajes específicos para la selección de pacientes con TVP que pueden ser tratados en forma ambulatoria, la mayoría de los estudios excluyeron a pacientes que presentaban alguna de las siguientes condiciones: sangrado activo o alto riesgo de sangrado, sin domicilio fijo o dificultad para acceder a cuidados médicos, trombocitopenia inducida por heparina previamente documentada, aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min, compromiso hemodinámico o respiratorio, dolor intenso que requiere analgesia intravenosa o necesidad de hospitalización por otra comorbilidad⁽¹⁻⁵⁾.

5.1.2 ¿Qué pacientes con TEP pueden ser tratados en forma ambulatoria?

Habitualmente, los pacientes con TEP de bajo riesgo pueden ser manejados con tratamiento ambulatorio⁽⁷⁻⁹⁾. Los pacientes de bajo riesgo representan la gran mayoría de los TEP y son definidos como aquellos que se encuentran hemodinámicamente estables y sin evidencia de fallo del VD (por

ecocardiografía o en la angio-TC) y/o con biomarcadores negativos⁽¹⁰⁻¹²⁾. Este grupo de pacientes se identifica comúnmente aplicando puntajes de riesgo como el PESI⁽¹³⁾, el PESI simplificado⁽¹⁴⁾ y/o el HESTIA⁽¹⁵⁾. El uso de estos puntajes de riesgo ha sido evaluado en estudios aleatorizados y de precisión diagnóstica⁽¹³⁻¹⁹⁾. Un estudio aleatorizado reciente demostró que tanto el PESI simplificado como el HESTIA pueden seleccionar un gran número de pacientes para tratamiento ambulatorio con bajo riesgo de complicaciones a los 30 días (la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio tenían biomarcadores negativos)⁽¹⁶⁾. Vale aclarar que los puntajes HESTIA y PESI no consideran el uso de biomarcadores para la toma de decisiones en cuan-

to al manejo ambulatorio⁽¹³⁻¹⁹⁾. Si bien existen estudios aleatorizados controlados que sugieren que los biomarcadores no ayudan a la mejor selección de pacientes para tratamiento ambulatorio (por falta de poder estadístico), algunas cohortes recientes han sugerido que el pronóstico de los pacientes con bajo riesgo y biomarcadores positivos no es bueno, lo que ha llevado a considerar la internación en este subgrupo de pacientes^(9,17,20). Antes del alta de cualquier paciente considerado para tratamiento ambulatorio, se sugiere registrar en la historia clínica los criterios utilizados para ello y el plan de cuidados ambulatorios. Finalmente, la utilización de los puntajes no debe reemplazar el juicio clínico.

5.2 Medidas generales en TVP-TEP: deambulación, medias compresivas. ¿Qué medidas generales se deben considerar para el manejo de la ETV?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda la deambulación temprana en pacientes con TEP o TVP aguda que se encuentran hemodinámicamente estables o sin edema grave del miembro.	I	B
El uso de medias de compresión queda reservado para pacientes que presenten edema grave.	IIb	B
Para el manejo del dolor en pacientes con ETV se recomienda priorizar el uso de analgésicos no AINE por sobre los AINE.	IIb	C

En pacientes con TVP o TEP que se encuentran hemodinámicamente estables o no presentan edema importante se debe considerar la deambulación temprana una vez que se ha iniciado el tratamiento anticoagulante. Varios estudios aleatorizados y metanálisis no demostraron que la deambulación temprana aumente el riesgo de eventos adversos como TEP/TVP recurrente, progresión o mortalidad y por el contrario ayudan en la recanalización venosa temprana⁽²¹⁾.

El uso de medias de compresión en pacientes con TVP es controvertido^(22,23). Si bien algunos estudios han demostrado beneficio para la prevención del síndrome postrombótico, (SPT) los ensayos clínicos de mayor calidad no han podido demostrar una dis-

minución en su incidencia y, por lo tanto, en general se desaconseja su uso como estrategia de prevención del SPT⁽²⁴⁻²⁵⁾. Otras limitaciones son la dificultad para definir la mejor graduación de esas medias y el tiempo durante el cual deben ser usadas para obtener un mayor beneficio. Finalmente, su uso está recomendado para ayudar a mejorar el edema y el dolor asociados con la TVP en algunos pacientes⁽²⁶⁾. Para el manejo del dolor en pacientes que se encuentran iniciando su tratamiento por TVP o TEP se sugiere el uso de paracetamol solo o en combinación con opioides débiles como el tramadol o la codeína, por sobre el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) para disminuir el riesgo de sangrado⁽²⁷⁾.

5.3 Tratamiento anticoagulante en TVP y TEP de bajo riesgo: heparinas, fondaparinux, ACOD, AVK. En pacientes con TVP y/o TEP de bajo riesgo, ¿qué esquema/s anticoagulante/s se recomienda/n?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con alta sospecha clínica diagnóstico de TEP o TVP proximal y en aquellos con diagnóstico ya confirmado debe iniciarse tratamiento anticoagulante en forma inmediata, antes de 4 a 6 horas, excepto contraindicaciones.	I	A
La duración mínima del tratamiento para todas las TVP proximales o TEP es de tres meses.	I	A
El tratamiento de elección para TVP y TEP de bajo riesgo es un ACOD por sobre HBPM seguido de AVK. En el caso de optar por dabigatrán o edoxabán se requiere anticoagulación parenteral por al menos 5 días.	I	A
En pacientes internados por TEP de riesgo intermedio, considerar tratamiento inicial con medicación parenteral (HBPM, HNF o fondaparinux) y rotar a anticoagulantes orales (ACOD O o AVK) en quienes se presume que continuarán con estabilidad clínica.	IIA	C
Antes del inicio del tratamiento se debe obtener en todos los pacientes un coagulograma, hemograma completo, hepatograma y estimación de la función renal con la fórmula CKD-EPI o MDRD.	I	C
Es recomendable realizar una prueba de embarazo en mujeres que se encuentren en edad fértil antes del inicio de la anticoagulación.	I	C
El tratamiento de TVP proximal/TEP de bajo riesgo en pacientes con enfermedad hepática Child-Pugh C (B para rivaroxabán) debe ser con HBPM/AVK con objetivo de RIN 2-3.	I	A
Se recomienda una evaluación multidisciplinaria para definir el tratamiento más apropiado en las siguientes situaciones: peso extremo, procedimientos bariátricos, pacientes alimentados con sonda por patología gastrointestinal como síndromes malabsortivos, síndrome de intestino corto o en caso de recurrencia bajo tratamiento.	IIa	B
En pacientes con ETV asociada a uso de anticonceptivos orales NO es necesario suspenderlos una vez iniciada la anticoagulación. Se recomienda evaluar en forma multidisciplinaria la continuidad del tratamiento hormonal basado en el riesgo- beneficio de mantenerlos durante el tratamiento anticoagulante.	I	C
En los pacientes con diagnóstico de TVP proximal / TEP y contraindicación para recibir tratamiento anticoagulante o con sangrado activo debe implantarse un FVCI removible.	I	B

Desde los años 60, el tratamiento anticoagulante ha demostrado ser el pilar fundamental del tratamiento de la ETV aguda manifestada como TVP y/o TEP⁽²⁸⁾. El tratamiento temprano y eficaz de la ETV con anticoagulantes es un paso necesario para prevenir la progresión de la trombosis, la recurrencia de eventos y/o la muerte⁽²⁹⁾. El tratamiento anticoagulante reduce en más del 90% el riesgo de recurrencias tromboticas; sin embargo, se ha asociado a un aumento del riesgo de sangrado mayor⁽²⁹⁾. Ante la sospecha de ETV, la anticoagulación con heparina debe iniciarse lo antes posible, en particular en

los pacientes de alto riesgo. En caso de que no se haya administrado heparina con la sospecha diagnóstica, esta debe administrarse a la brevedad y continuar el tratamiento anticoagulante hasta la confirmación diagnóstica, si existiera bajo riesgo de sangrado⁽²⁵⁾. Antes de comenzar el tratamiento anticoagulante se deben obtener en todos los pacientes un coagulograma, hemograma completo, hepatograma y estimación de la función renal con la fórmula CKD-EPI o MDRD, y en mujeres en edad fértil realizar una prueba de embarazo^(30,31). Hoy existen múltiples esquemas disponibles para el

tratamiento de la ETV que incluyen: 1) monoterapia con apixabán⁽³²⁾ o rivaroxabán^(33,34), 2) HBPM (o HNF) seguida de dabigatrán⁽³⁵⁾ o edoxabán⁽³⁶⁾; 3) HBPM^(37,38) o HNF⁽³⁷⁾ con AVK; 4) monoterapia con HBPM⁽³⁷⁻³⁹⁾ y finalmente 5) fondaparinux con AVK⁽⁴⁰⁾. El tratamiento de elección para TEP y TVP de bajo riesgo es un ACOD (apixabán o rivaroxabán) o HBPM seguida de ACOD (dabigatrán o edoxabán) por sobre HBPM seguida de AVK^(25,41,42). Los esquemas disponibles en la Argentina se exponen en la Tabla 1. En la Tabla 2 se presentan los resultados de las diferentes estrategias anticoagulantes tomando como referencia la combinación de HBPM/AVK.

La elección del tratamiento dependerá, entre otras variables, de la historia o sospecha de síndrome antifosfolipídico (SAFL), función renal, hepática, interacciones con medicación concomitante, peso extremo, cirugía bariátrica o alguna de las otras modalidades quirúrgicas que impidan la correcta absorción del ACOD en estómago o duodeno proximal, alimentación enteral, preferencia del paciente, mala adherencia, riesgo de sangrado, embarazo, cáncer gastrointestinal o genitourinario activo (véase capítulo 9, Poblaciones especiales), aspectos socioeconómicos y barreras culturales o de comunicación⁽⁴³⁾. El manejo de la ETV durante el embarazo y/o el puerperio tiene contraindicado el uso de ACOD (véase capítulo 9, Tratamiento de la ETV en embarazo y puerperio)⁽⁴⁴⁾. Los ACOD deben ser evitados en pacientes que reciben inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 y/o del sistema de glicoproteína P (P-gp)^(32,34-36). Los ejemplos de inhibidores incluyen antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos e inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana. Entre los inductores potentes se encuentran la rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína, entre otros. En pacientes con SAFL trombotico triple positivo, los AVK han demostrado ser superiores a los ACOD, por

lo que estos últimos deben ser evitados en esta población (véase capítulo 9, Poblaciones especiales)^(45,46). Los esquemas anticoagulantes recomendados pueden ser utilizados con un aclaramiento de creatinina mayor de 30 mL/min^(5,32-36). En pacientes con insuficiencia renal grave (menor de 30 mL/min) se debe seguir la guía del capítulo 9, Tratamiento de la ETV en pacientes con IRC.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave, estadio Child-Pugh B y C, el uso de ACOD es controvertido y no hay evidencia sólida que avale su uso a pesar de la existencia de registros que sugieren que podría ser seguro en pacientes seleccionados^(47,48). Otras guías sugieren no usar rivaroxabán para pacientes en estadio Child-Pugh B y ningún ACOD para aquellos en estadio Child-Pugh C⁽⁴⁹⁾. Los pacientes tratados con HBPM/AVK con insuficiencia hepática moderada a grave tienen aumento de sangrado; sin embargo, podrían utilizarse bajo estricta monitorización de coagulación si el RIN basal es menor de 2⁽⁴⁹⁾.

El uso de ACOD en pacientes con peso extremo: < 45 kg, > 120 kg o índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m² es motivo de controversia. La evidencia surgida de estudios observacionales sugiere que su uso sería seguro en pacientes con obesidad y con peso superior a 120 kg o IMC > 40 kg/m²⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. Los ACOD se absorben en el estómago e intestino proximal, por lo que, en los pacientes con sonda nasogástrica (SNG), sometidos a cirugía bariátrica, *bypass* gástrico, bandas gástricas o las diversas modalidades quirúrgicas, estos fármacos parecerían no ser una opción válida. Para todas estas poblaciones especiales sugerimos una evaluación multidisciplinaria previa al inicio de ACOD u otros esquemas de tratamiento^(54,55).

Las recomendaciones para el uso de FVCI se desarrollan en el capítulo 6, Filtros de vena cava inferior: indicación y remoción.

5.4 ¿Se debe mantener la aspirina en pacientes que la vienen recibiendo? ¿Existe beneficio en agregar aspirina al tratamiento anticoagulante?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes bajo tratamiento con aspirina en prevención primaria de enfermedad cardiovascular se sugiere no continuar con este antiplaquetario, si existe indicación de anticoagulación por ETV.	III	C
En pacientes con enfermedad aterosclerótica crónica estable tratados con aspirina u otro antiagregante plaquetario que presenta ETV e iniciará anticoagulación se sugiere <u>discontinuar el tratamiento antiagregante plaquetario</u> .	III	C
En pacientes bajo tratamiento con aspirina en prevención secundaria se podría considerar un tratamiento combinado con aspirina 100 mg por día y anticoagulación en caso de ETV concomitante con historia de infarto de miocardio previo (> 1 año de evolución) con alto riesgo de eventos isquémicos recurrentes y bajo riesgo de sangrado.	I b	C
Se recomienda no agregar aspirina al tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV.	III	B

El tratamiento antiplaquetario crónico con aspirina puede observarse en dos escenarios clínicos: prevención primaria o prevención secundaria de eventos cardiovasculares. En pacientes con ETV que reciben aspirina por prevención primaria, esta debe ser suspendida^(56,57).

En prevención secundaria se pueden presentar dos contextos clínicos: evento coronario agudo reciente (< 1 año) o enfermedad aterosclerótica crónica (antecedentes de síndrome coronario crónico, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o angina inestable con más de 1 año de evolución y enfermedad vascular periférica). En el primer caso, este tema se aborda en el Consenso correspondiente (Consenso sobre el manejo de fármacos antitrombóticos en síndromes coronarios agudos-Sociedad Argentina de Cardiología), por lo que se sugiere remitirse a él⁽⁵⁸⁾. En el segundo caso, no existe evidencia sólida que sustente el tratamiento combinado, por lo cual no se recomienda este esquema antitrombótico

en forma sistemática. Sin embargo, se sugiere una evaluación cardiológica exhaustiva en aquellos pacientes con antecedente de infarto de miocardio que intercorre con ETV, para seleccionar posibles candidatos que podrían beneficiarse con el tratamiento combinado (aspirina 100 mg por día más anticoagulación). Se considerarán posibles candidatos los individuos con alto riesgo de eventos isquémicos recurrentes (enfermedad coronaria difusa con compromiso de múltiples vasos con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: diabetes mellitus con requerimiento de medicación, infarto de miocardio recurrente o enfermedad vascular periférica grave), siempre que el riesgo de sangrado sea bajo⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

Con respecto al tratamiento combinado con aspirina y anticoagulación no existe evidencia a la fecha que permita recomendar este esquema en pacientes con ETV, incluso en el escenario clínico de eventos tromboticos recurrentes⁽⁶²⁾.

Tabla 1. Esquemas de anticoagulación disponibles para el tratamiento de la ETV

Aclaramiento de creatinina	Puente con HBPM	Esquema	Comentario
> 30 mL/min	Utiliza puente con HBPM o HNF	Enoxaparina 1 mg/kg SC cada 12 horas durante al menos 5 días, más dicumarínico (RIN 2-3)	Iniciar el dicumarínico el primer día y no suspender HBPM hasta obtener RIN > 2 en dos mediciones consecutivas. Realizar RIN cada 24-48 horas. Dosis inicial: acenocumarol 2 a 4 mg o warfarina 5 a 10 mg según la edad Fuera del período inicial se puede usar enoxaparina 1,5 mg/kg día (monodosis) en pacientes sin alto riesgo de retrombosis
		Enoxaparina 1mg/kg SC cada 12 horas durante al menos 5 días, seguida de dabigatrán 150 mg cada 12 horas	No ajustar dosis
		HNF IV por al menos 5 días con ajuste de dosis según APTT calculado con nomograma, más dicumarínico (RIN 2-3)	Iniciar dicumarínico el primer día y no suspender HBPM hasta obtener RIN > 2 en dos mediciones consecutivas. Realizar RIN cada 24-48 horas. Dosis inicial acenocumarol 2 a 4 mg o warfarina 5 a 10 mg según la edad
		Enoxaparina 1mg/kg cada 12 horas durante al menos 5 días, seguida de edoxabán 60 mg/día	Ajustar dosis a edoxabán 30 mg/día, si depuración de creatinina entre 30 y 50 mL/min, peso < 60 kg o tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glicoproteína P
	Sin puente de HBPM	Apixabán 10 mg cada 12 horas durante 7 días, seguido de 5 mg cada 12 horas	No ajustar dosis
		Rivaroxabán 15 mg cada 12 horas durante 21 días, seguido de 20 mg día	Siempre con comida en el estómago. No ajustar dosis
		Fondaparinux 7500 U día más un dicumarínico (RIN 2-3).	Fondaparinux se ajusta por peso: 5000 U si < 50 kg y 10 000 U con peso > 100 kg
		Bemiparina 7500 U día más un dicumarínico (RIN 2-3)	La dosis de bemiparina se ajusta por peso: < 50 kg 5000 U/día, entre 50-70 kg 7500 U/día y > 70 kg 10 000 U/día
		HNF SC: esquema exclusivo para pacientes con TVP en caso de que no puedan utilizarse otros esquemas descriptos HNF cálcica en bolo SC 333 U/kg, seguido de 250 U/kg cada 12 horas durante al menos 5 días, más dicumarínico (RIN 2-3)	No se debe medir el APTT. Iniciar el dicumarínico el primer día. La heparina no debe ser suspendida hasta RIN > 2 por dos mediciones consecutivas. Realizar RIN cada 24-48 horas. Dosis inicial: acenocumarol 2 a 4 mg o warfarina 5 a 10 mg según la edad
	< 30 mL/min	Utiliza puente con HNF o HBPM	HNF IV por al menos 5 días con ajuste de dosis según APTT calculado con nomograma, más dicumarínico (RIN 2-3)
Enoxaparina 0,5 mg/kg cada 12 horas durante al menos 5 días, más dicumarínico (RIN 2-3) con medición anti-Xa			Iniciar dicumarínicos el primer día. La heparina no debe ser suspendida hasta RIN > 2 por dos mediciones consecutivas. Realizar RIN cada 48 horas. Dosis inicial: acenocumarol 2 a 4 mg o warfarina 5 a 10 mg según la edad

Tabla 2. Eficacia y seguridad de los diferentes esquemas anticoagulantes comparados con HBPM/AVK ⁽⁴²⁾

Esquema	Evento	HR (IC 95%)
HNF/AVK	Recurrencia de ETV	1,42 (1,15-1,8)
	Sangrado mayor	1,19 (0,9-1,18)
Fondaparinux/AVK	Recurrencia de ETV	1,01 (0,65-1,62)
	Sangrado mayor	1,07 (0,65-1,70)
HBPM/dabigatrán	Recurrencia de ETV	1,11 (0,67-1,80)
	Sangrado mayor	0,74 (0,46-1,26)
HBPM/edoxabán/AVK	Recurrencia de ETV	0,83 (0,46-1,49)
	Sangrado mayor	0,84 (0,51-1,39)
Apixabán monoterapia	Recurrencia de ETV	0,84 (0,46-1,51)
	Sangrado mayor	0,31 (0,15-0,62)
Rivaroxabán monoterapia	Recurrencia de ETV	0,90 (0,57-1,41)
	Sangrado mayor	0,55 (0,35-0,89)

Bibliografía

- Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341101>
- Belcaro G, Nicolaidis AN, Cesarone MR, Lauro G, De Sanctis MT, Incandela L, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin, administered primarily at home, with unfractionated heparin, administered in hospital, and subcutaneous heparin, administered at home for deep-vein thrombosis. *Angiology* 1999;50:781-7. <https://doi.org/10.1177/000331979905001001>
- Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005;165:733-8. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.733>
- Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341102>
- Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, Forgie MA, Goudie D, Morrow B, et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med* 1998;158:1809-12. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.16.1809>
- Boietti B, Fili S, Peuchot V, Tabares A, Vázquez F, Gándara E. Impact of the use of rivaroxaban in the length of stay of patients treated for acute venous thromboembolism in a developing country. *Thromb Res* 2021;204:143-5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.01.011>
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>
- Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021;160:2247-59. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.056>
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the

- European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
10. Piran S, Le Gal G, Wells PS, Gandara E, Righini M, Rodger MA, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132:515-9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.012>
 11. Kahn SR, de Wit K. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2022;387:45-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2116489>
 12. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e774-801. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000707>
 13. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;27:476-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi588>
 14. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.199>
 15. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1500-7. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x>
 16. Roy PM, Penaloza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J* 2021;42:3146-57. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab373>
 17. Den Exter PL, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijsvogel M, et al. Efficacy and Safety of Outpatient Treatment Based on the Hestia Clinical Decision Rule with or without N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Testing in Patients with Acute Pulmonary Embolism. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:998-1006. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2494OC>
 18. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60824-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60824-6)
 19. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J* 2020;41:509-18. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz367>
 20. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902-10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy873>
 21. Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol* 2009;137:37-41. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.020>
 22. de Abreu M. En: Tratamiento de la trombosis venosa, de la embolia de pulmón y de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. GEDIC. Evidencias en cardiología. 10ª ed, Buenos Aires.2023.1075-35
 23. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>
 24. Kahn SR, Shapiro S, Ginsberg JS, SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome - Authors' reply. *Lancet* 2014;384:130-1.
 25. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Doerschug K, Geersing GJ, Klok FA, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: compendium and review of CHEST Guidelines 2012-2021. *Chest* 2024;166:388-404.
 26. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738.
 27. Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM, Lopes RD, Held C, Alexander JH, et al. Patients with atrial fibrillation taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral

- anticoagulants in the ARISTOTLE Trial. *Circulation* 2020;141:10-20.
28. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
 29. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1506-11.
 30. Vazquez FJ, Korin J, Baldessari EM, Capparelli FJ, Gutierrez P, Pale C, et al. Updated recommendations for venous thromboembolic prophylaxis in Argentina. *Medicina* 2020;80:69-80.
 31. Thrombosis Canada [Internet]. [cited 2024 Jul 8]. Available from: https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical_tools?calc=vivomap263
 32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
 33. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
 34. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
 35. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-22.
 36. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
 37. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-83.
 38. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD001100.
 39. Zaki HA, Hamdi Alkahlout B, Basharat K, Elsayed WAE, Abdelrahim MG, Al-Marri NDR, et al. Low-molecular-weight heparin versus warfarin in adult cancer patients as a precision medicine for thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2023;15:e41268.
 40. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.
 41. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738.
 42. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;312:1122-35.
 43. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ* 2020;370:m2177.
 44. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317-59.
 45. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-71.
 46. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, Wang TF, Branch DW, Groat D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv* 2022;6:1661-70.
 47. Nisly SA, Mihm AE, Gillette C, Davis KA, Tillett J. Safety of direct oral anticoagulants in patients with mild to moderate cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:817-27.
 48. Menichelli D, Ronca V, Di Rocco A, Pignatelli P, Marco Podda G, CAR. Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13397.
 49. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis.

- J Hepatol 2022;76:1151-84.
50. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2021;19:1874-82.
 51. Elshafei MN, Salem M, El-Bardissy A, Abdelmoneim MS, Khalil A, Elhadad S, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in low body weight patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2024 Jan 2; <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-023-07537-x>
 52. Costa OS, Beyer-Westendorf J, Ashton V, Milentijevic D, Moore KT, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in obese patients with acute venous thromboembolism: analysis of electronic health record data. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:349-58.
 53. Zhuo X, Wang J, Shao L. Comparing the clinical outcomes observed with rivaroxaban versus warfarin for the management of obese patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2024;38:79-89.
 54. Peterson JJ, Hoehns JD. Administration of direct oral anticoagulants through enteral feeding tubes. *J Pharm Technol* 2016;32:196-200.
 55. Leong R, Chu DK, Crowther MA, Mithoowani S. Direct oral anticoagulants after bariatric surgery-What is the evidence? *J Thromb Haemost*. 2022;20:1988-2000.
 56. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Chelmow D, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022;327:1577-84.
 57. Schaefer JK, Errickson J, Li Y, Kong X, Alexandris-Souphis T, Ali MA, et al. Adverse events associated with the addition of aspirin to direct oral anticoagulant therapy without a clear indication. *JAMA Intern Med* 2021;181:817-24.
 58. Costabel JP, Duronto E, Sigal A, de Abreu M, Caccavo A, Ceresetto J y cols. Consenso sobre el manejo de fármacos antitrombóticos en síndromes coronarios. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 9):1-50.
 59. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
 60. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
 61. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
 62. Correa-Lara M, García-Chavez J, Martínez-Hernández E. Rivaroxaban plus aspirin versus acenocoumarol to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation with rivaroxaban. *Thromb Res* 2023;222:43-8.

Tratamiento no anticoagulante de la ETV
¿En qué pacientes debemos tener consideraciones
diferentes de la anticoagulación?

CAPÍTULO 6. TRATAMIENTO NO ANTICOAGULANTE DE LA ETV ¿EN QUÉ PACIENTES DEBEMOS TENER CONSIDERACIONES DIFERENTES DE LA ANTICOAGULACIÓN?

6.1 Tratamiento fibrinolítico y mecánico en la TVP. ¿Qué pacientes pueden beneficiarse con el tratamiento fibrinolítico y/o mecánico?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se desaconseja el uso de fibrinolíticos sistémicos en pacientes con TVP.	III	B
Se desaconseja el uso de fibrinolíticos locales o tratamiento con fibrinolíticos adyuvados por catéter en pacientes con TVP fémoro-poplíteo.	III	B
Sería razonable utilizar un tratamiento fármaco invasivo en pacientes con trombosis iliofemoral aguda con bajo riesgo de sangrado y expectativa de vida mayor de 2 años, en centros con experiencia.	Iib	B
Se podría considerar el tratamiento fármaco invasivo o trombectomía endovascular en pacientes con trombosis extensa sintomática que comprometa más de tres segmentos vasculares, en centros con experiencia.	Iib	C
En pacientes con trombosis venosa proximal con compromiso isquémico por hipertensión venosa refractario al tratamiento anticoagulante se recomienda recanalizar el eje venoso en forma endovascular.	I	C

El tratamiento anticoagulante puede recanalizar más del 90% de las trombosis fémoro-poplíteas, sin embargo, un porcentaje mucho menor de las trombosis iliofemorales logran la recanalización completa con dicho tratamiento⁽¹⁾. La persistencia de material trombótico con el consecuente daño de las válvulas venosas es considerado el elemento fundamental en la génesis del síndrome posttrombótico (SPT)⁽²⁾. Es por esto que se han intentado múltiples estrategias farmacológicas e invasivas tendientes a disminuir la carga trombótica y permitir la recanalización del eje venoso de cara a disminuir la incidencia del SPT y sus consecuencias sobre la calidad de vida⁽³⁾.

Las estrategias exclusivamente farmacológicas basadas en el uso de trombolíticos sistémicos demostraron mejorar la permeabilidad venosa, pero con un incremento significativo de las complicaciones hemorrágicas^(1,4). Atento a esto y considerando que el SPT afecta la calidad, pero no constituye una amenaza para la vida, se desaconseja el uso de fibrinolíticos sistémicos para el tratamiento de pacientes con TVP. Una alternativa para reducir la carga trombótica es la administración de bajas dosis de trombolíticos a nivel del trombo mediante catéteres multifenestrados o el uso de diferentes métodos intervencionistas tendientes a fragmentar el trombo en forma mecánica⁽³⁾. El CAVENT fue un estudio abierto que aleatorizó 209 pacientes a tratamiento convencional con HBPM o tratamiento convencional asociado a trombolisis dirigida por catéter. Demostró una reducción en la incidencia de SPT a 24 meses de 14,4%⁽⁵⁾, la cual se magnificó alcanzando una reducción absoluta de riesgo de 28% a los 5 años de seguimiento⁽⁶⁾,

al tiempo que se observaron veinte complicaciones hemorrágicas, de las cuales tres fueron consideradas mayores y cinco clínicamente relevantes⁽⁵⁾. No obstante una importante reducción en la incidencia de SPT, no se observó una disminución de los casos de SPT grave ni una mejoría significativa en los puntajes de calidad de vida⁽⁶⁾. Algo similar sucedió con el estudio CAVA, que demostró una reducción en la incidencia de SPT leves con el uso de trombolíticos adyuvados con ultrasonido, pero sin lograr cambios en la calidad de vida⁽⁷⁾.

El estudio ATTRACT aleatorizó 692 pacientes con TVP proximal a anticoagulación o a anticoagulación asociada a tratamiento trombolítico local asociado a maceración o aspiración del trombo, sin lograr demostrar diferencias significativas en la incidencia de SPT a 24 meses; aunque sí se observó un aumento significativo del sangrado (1,7% vs. 0,3%, $p=0,049$) sin diferencias en la recurrencia tromboembólica⁽⁸⁾. Sin embargo, la estrategia farmacoinvasiva demostró mejorar la calidad de vida a 24 meses en pacientes con trombosis iliofemoral, con síntomas de grado moderado a grave, sin factores de riesgo de sangrado y en buen estado general⁽⁹⁾. Una situación clínica especial es la flegmasia cerúlea *dolens*, que constituye la forma más grave de TVP en la cual se produce una obstrucción completa del flujo venoso que genera isquemia del miembro por aumento de la presión venosa. Esto constituye un cuadro clínico con riesgo de daño vascular irreversible, potencialmente mortal y de muy mal pronóstico, que requiere pronta resolución siempre que la condición clínica del paciente lo amerite⁽¹⁰⁾.

6.2 Soporte general en TEP de moderado-alto riesgo: expansión con volumen, diuréticos, inotrópicos, vasopresores. Soporte ventilatorio. ECMO.

6.2.1 ¿Qué medidas de soporte clínicas y hemodinámicas pueden ser beneficiosas en pacientes con TEP de moderado-alto riesgo?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con TEP se recomienda mantener una saturación de oxígeno mayor de 90%.	I	C
En pacientes inestables o con riesgo de descompensación hemodinámica se sugiere optimización de la precarga con 8 a 12 mm Hg de presión venosa central.	I	C
En caso de síndrome de bajo volumen minuto o lactacidemia, considerar el uso de inodiladores o vasopresores según el estado hemodinámico.	I	C
En pacientes seleccionados, con síndrome de bajo volumen minuto e hipotensión arterial a pesar de dosis máximas de inotrópicos o vasopresores, considerar el uso de ECMO.	IIb	C

En el tromboembolismo pulmonar (TEP) de moderado-alto y alto riesgo, la principal causa de mortalidad es el fallo del ventrículo derecho secundario al aumento súbito y grave de la poscarga, originado por la obstrucción vascular y la vasocon-

tricción hipóxica. Por ello, resulta clave discutir la estrategia de soporte respiratorio y hemodinámico para atenuar el daño isquémico sobre el ventrículo derecho y optimizar su eficacia contráctil. (Figuras 1 y 2)

Figura 1. Intubación y ventilación mecánica en TEP agudo

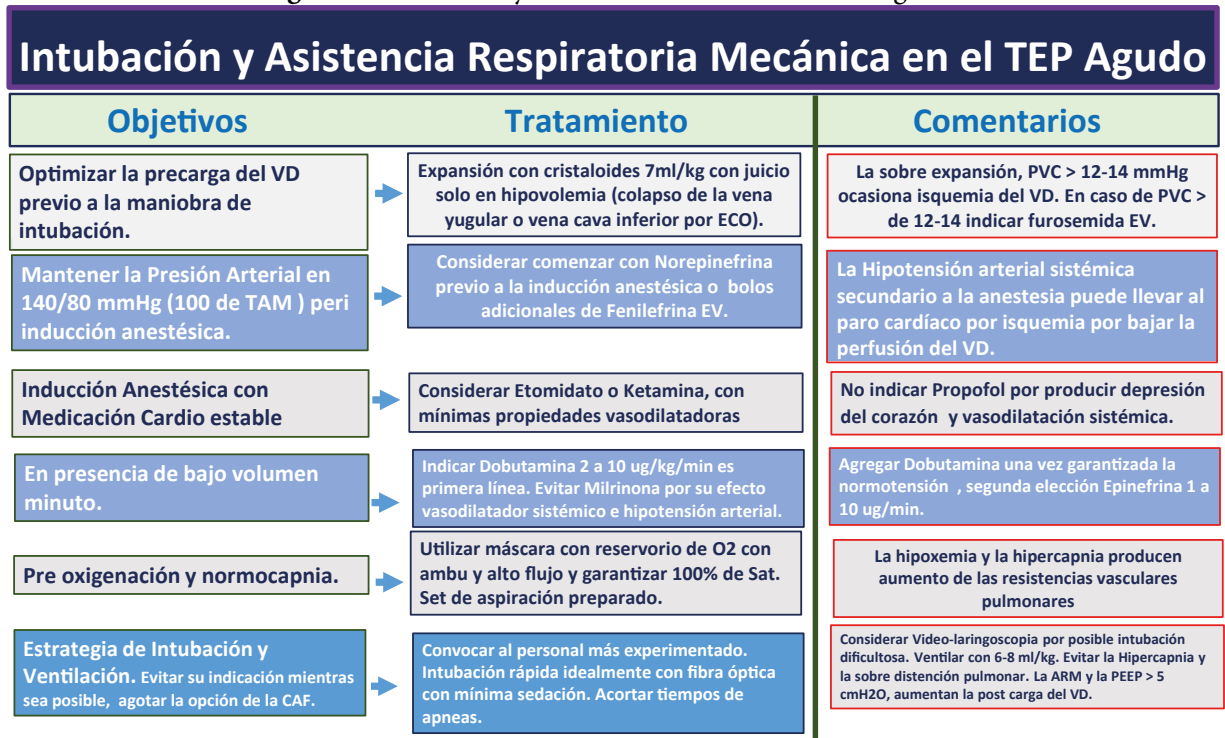
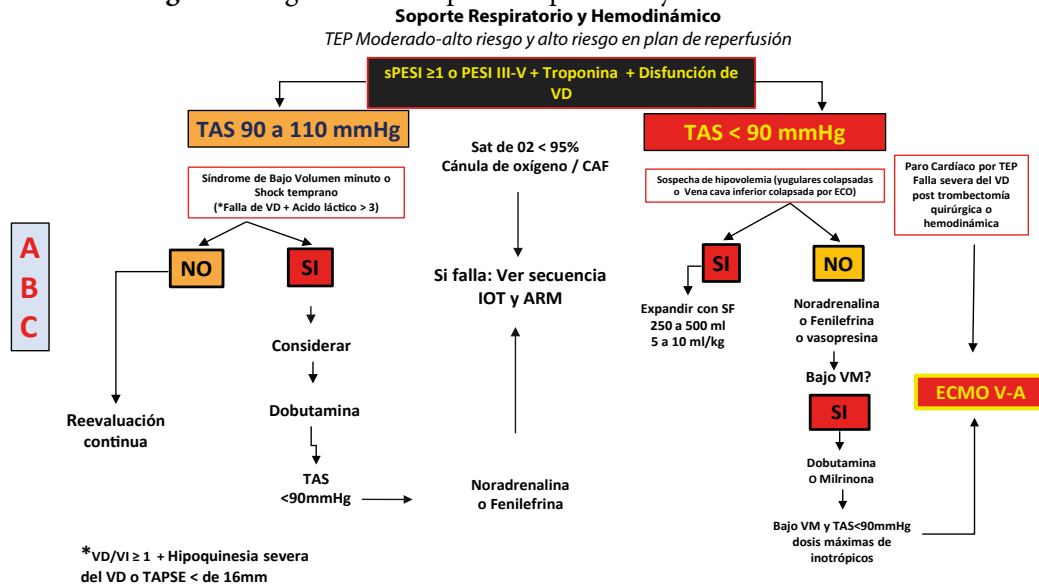


Figura 2. Algoritmo de soporte respiratorio y hemodinámico en TEP.



6.2.1.1 Administración de oxígeno y soporte ventilatorio

La hipoxemia en la embolia pulmonar (EP) está determinada en gran medida por un desequilibrio entre ventilación y perfusión en zonas ventiladas y pobremente perfundidas, pero también por un efecto *shunt* en las zonas bien perfundidas por el hiperflujo en la circulación pulmonar. La administración suplementaria de oxígeno está indicada para pacientes con saturación arterial de oxígeno inferior a 90%. La oxigenoterapia de alto flujo (CAF) o la ventilación mecánica no invasiva (VNI) son las modalidades preferidas; pueden proporcionar una oxigenación adecuada hasta un objetivo de saturación de oxígeno por oximetría de pulso (SpO₂) superior al 90%^(11,12).

En quienes se esté considerando la intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva (ARM), deberá tenerse la precaución de evitar la hipotensión arterial asociada con las maniobras de sedación, por el riesgo de precipitar un paro cardiorrespiratorio dado que los pacientes con deterioro grave de la función del ventrículo derecho (VD) están expuestos al riesgo de colapso hemodinámico durante la inducción anestésica por la hipotensión arterial y/o depresión miocárdica asociada a ellos, sumado a la eventual hipoperfusión coronaria agregada por caída del gradiente de perfusión miocárdica⁽¹³⁻¹⁶⁾.

En la inducción anestésica, debe optimizarse la oxigenación, garantizar un acceso venoso y considerar el inicio de noradrenalina o dopamina para mantener una adecuada tensión arterial media (TAM) y garantizar la presión de perfusión del VD. El etomidato es probablemente el agente de inducción más seguro en

términos hemodinámicos, aunque también podría utilizarse la ketamina. En lo posible deberán evitarse el propofol y el midazolam, los cuales deberían utilizarse con mucha precaución y en forma lenta para valorar el efecto hemodinámico, ya que se han asociado con inestabilidad hemodinámica por su efecto inotrópico negativo y vasodilatador sistémico⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

En los pacientes en ARM debe utilizarse un volumen corriente de 6 a 8 mL/kg de peso corporal magro para mantener una presión meseta < 30 cm H₂O, evitar presión positiva de fin de espiración (PEEP) > de 5 cm e indicar una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) que garantice una saturación de oxígeno adecuada a fin de evitar mayor poscarga para el VD⁽¹⁸⁾.

6.2.1.2 Expansiones y diuréticos

Es razonable, en un TEP con inestabilidad hemodinámica, indicar una expansión cuidadosa con cristaloideos de 250-500 mL si existiera sospecha de hipovolemia (ausencia de ingurgitación yugular y vena cava colapsada), pero teniendo en cuenta que la expansión excesiva de volumen puede generar isquemia del VD por un aumento del estrés parietal. En caso de contar con un catéter central yugular, la presión venosa central (PVC) óptima debe ser de 8 a 12 mm Hg. De no resolverse la hipotensión arterial con este objetivo de expansión, deben indicarse agentes inoconstrictores como la noradrenalina, adrenalina o dopamina. Por otra parte, si las imágenes por TC sugieren una disfunción grave del VD (aumento de la relación VD/VI, con abombamiento del *septum* interventricular y vena cava inferior dilatada) o la ecocardiografía muestra criterios de fallo del VD (hipocinesia grave

de la pared libre, excursión sistólica del plano anular tricuspídeo [TAPSE] < 14 mm, desplazamiento del tabique interventricular, etc.), podría considerarse la utilización cuidadosa de diuréticos para reducir la precarga del VD⁽¹⁹⁾.

6.2.1.3 Inotrópicos, inodilatadores y vasopresores

Con respecto al uso de vasopresores e inotrópicos en estados de shock, la evidencia en seres humanos se limita a informes y series de casos o revisiones retrospectivas. La noradrenalina (rango de dosis típico de 0,1 a 0,5 µg/kg/min) es la primera opción para el tratamiento en el TEP hemodinámicamente inestable, en función de su capacidad para aumentar la presión arterial media (PAM) por su efecto alfa-1 presor y por aumentar el índice cardíaco (IC) por su efecto B1 inotrópico. Sin embargo, si hay taquicardia o arritmias, la fenilefrina por su efecto alfa 1 presor (rango de dosis típica 0,1 a 1,5 µg/kg/min) es una opción viable, siempre que no genere bradicardia refleja. Si la hipotensión persiste con gasto cardíaco normal, la vasopresina (dosis típica 0,03 unidades/min) y sus análogos podrían ser beneficiosos. En pacientes sin hipotensión, pero con signos de bajo volumen minuto, podría emplearse dobutamina (en dosis de 2 a 20 µg/kg/min), aunque la evidencia es limitada^(20,21).

Dobutamina, milrinona y levosimendán son inodilatadores, por lo que disminuyen las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares pudiendo provocar una caída brusca de la presión arterial que lleve a una alteración de la perfusión coronaria. Por estos efectos, en presencia de hipotensión arterial, no deben indicarse como fármacos de primera elección. La administración conjunta de un vasopresor podría contrarrestar este efecto (Figura 2)⁽²²⁾.

6.2.1.4 Vasodilatadores pulmonares

Los vasodilatadores sistémicos disminuyen la PA pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, aunque podrían empeorar la hipotensión y la perfusión sistémica debido a su falta de especificidad.

El óxido nítrico inhalado (iON) ha mostrado, en pequeñas series de casos, una mejoría en la oxigenación y en los parámetros hemodinámicos (presión arterial, presión pulmonar, etc.)⁽¹¹⁾. Una revisión sistemática también mostró resultados positivos, por lo que el iON podría ser una alternativa terapéutica de rescate en estos pacientes^(23,24).

Sin embargo, la falta de estudios aleatorizados impide hacer una recomendación sistemática respecto de su

aplicación. En el caso de los análogos de prostaglandinas (iloprost), no existe evidencia suficiente para su indicación.

6.2.1.5 Asistencia circulatoria mecánica: membrana de oxigenación extracorpórea venoarterial (ECMO VA)

Para los pacientes con shock cardiogénico secundario a TEP, que no responden a dosis máximas de agentes inoconstrictores (noradrenalina mayor de 0,5 µg/kg/min) e inodilatadores (dobutamina mayor de 10 µg/kg/min o milrinona mayor de 0,6 µg/kg/min) se debe considerar la ECMO en su modalidad venoarterial (VA). Este dispositivo en el TEP asiste al VD y mejora la hipoxemia.

La ECMO VA ofrece apoyo hemodinámico al paciente con un VD disfuncionante, al reducir la precarga, disminuir la distensión del VD, aumentar la perfusión en la arteria coronaria derecha y mejorar la oxigenación. De esta manera, permite la estabilización del paciente hasta su eventual recuperación y habitualmente como puente a la reperfusión⁽²⁵⁾.

La canulación se puede realizar en cualquier lugar del hospital y los equipos se pueden desplegar en otros hospitales que no tengan dicha capacidad. Es un procedimiento que requiere experiencia para la elección del paciente correcto y la reducción de complicaciones. La ECMO venoarterial (VA) también se puede colocar durante la reanimación cardiopulmonar (eRCP), aunque los resultados de supervivencia son más variables (20-40% para la mayoría de las indicaciones de ECMO). Su uso estaría recomendado en casos seleccionados y dentro de la hora del inicio de la RCP. Por otra parte, la indicación de fibrinolíticos previos a la canulación no se asociaría con mayor mortalidad respecto de quienes no los recibieron. Sin embargo, un metanálisis de 39 estudios observacionales mostró que los resultados pueden variar de acuerdo con el tratamiento definitivo elegido, ya que los pacientes con fibrinólisis sistémica simultánea a la colocación de la ECMO venoarterial presentaron mayor mortalidad que aquellos con otras terapias, particularmente los tratamientos directos endovasculares (terapia guiada por catéter y/o trombectomía percutánea)^(26,28).

Si bien la indicación de ECMO como único tratamiento asociado a la anticoagulación podría ser una opción, deberían considerarse otras terapias definitivas. Hasta la fecha no contamos con estudios aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad de estos dispositivos en el contexto de TEP⁽²⁹⁾.

6.3 Tratamiento fibrinolítico y mecánico en TEP de moderado-alto riesgo

6.3.1 Fibrinolíticos sistémicos (dosis plena o media dosis)

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con TEP de alto riesgo se recomienda el tratamiento fibrinolítico sistémico, en caso de que no haya contraindicaciones.	I	B
El tratamiento fibrinolítico está recomendado en pacientes con TEP de riesgo intermedio que presentan deterioro hemodinámico bajo anticoagulación.	I	B
El tratamiento fibrinolítico y la terapia guiada por catéter no están indicados rutinariamente en pacientes con TEP de riesgo intermedio o bajo.	III	B
La utilización de parámetros indicativos de inestabilidad hemodinámica, como la alteración del sensorio, oliguria, piel fría y lactacidemia, pueden ser útiles para identificar pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto en quienes una terapia de reperfusión podría ser beneficiosa.	Ila	C
La combinación de puntajes alterados de riesgo multiparamétrico validados (Índice de shock > 1, Bova > 4, FAST > 3, NEWS > 7, PESI-ECHO > 128), en particular si existe compromiso del acoplamiento ventrículo-arterial (TAPSE/PSAP < 0,4, índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar < 1) y/o en pacientes con escasa reserva cardiorrespiratoria, podrían ser útiles para identificar pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto en quienes una terapia de reperfusión podría ser beneficiosa.	Iib	C
En pacientes en paro cardiorrespiratorio potencialmente secundario a TEP, podría considerarse la administración de fibrinolíticos sistémicos mientras continúan las maniobras de reanimación avanzada.	Iib	C
Podría considerarse la utilización de mitad de dosis de alteplase (50 mg) en pacientes que requieren terapia de reperfusión, cuando existe riesgo alto de sangrado y no está disponible la terapia guiada por catéter.	Iib	B

En pacientes con elevada sospecha clínica de TEP e inestabilidad hemodinámica no trasladables para confirmar el diagnóstico, pero con evidencia ecocardiográfica concluyente de fallo de VD, podría considerarse el tratamiento fibrinolítico en caso de que no exista contraindicación⁽³⁰⁾. En Tabla 1 se enumeran las contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos. Los pacientes con TEP de alto riesgo requieren terapia de reperfusión de emergencia, ya que esta se asocia con reducción de la mortalidad y menor requerimiento de escalada en el tratamiento. Un metanálisis que incluyó mayoritariamente pacientes con TEP de alto riesgo verificó que el tratamiento fibrinolítico se asoció con reducción del punto final combinado de muerte y TEP recurrente, a costa de una tasa de sangrado mayor de 9,9% y hemorragia intracraneal de 1,7%⁽³¹⁾. Por ello se recomiendan los líticos sistémicos en esta población cuando no presenten contraindicaciones^(31,33).

Aún es controvertida la administración de fibrinolíticos sistémicos en pacientes con paro cardiorrespiratorio refractario potencialmente secundario a TEP. En este sentido, un metanálisis que incluyó

4384 pacientes no logró verificar mejoras en las tasas de supervivencia entre aquellos que recibieron líticos vs. terapia convencional (3,5% vs. 10,8%; RR 1,13; IC 95%: 0,92-1,39; p = 0,24)^(34,35).

En pacientes con TEP de riesgo intermedio, el tratamiento fibrinolítico ha demostrado ser efectivo para reducir la presión en la arteria pulmonar y la estadía hospitalaria, aunque no ha logrado demostrar una reducción en la mortalidad. En diversos registros incluso se ha observado tendencia al incremento de la mortalidad⁽³⁶⁻³⁸⁾. Por otra parte, otros metanálisis han observado una tendencia a reducción de la mortalidad temprana en el TEP de riesgo alto e intermedio en pacientes menores de 65 años, con menor riesgo de sangrado intracraneal y sangrado mayor⁽³⁹⁻⁴²⁾. El tratamiento fibrinolítico no está indicado de rutina en el TEP de riesgo intermedio-alto. El estudio PEITHO fue un ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado que comparó tenecteplase más HBPM versus HBPM sola, en pacientes normotensos que tuvieran disfunción o dilatación del VD por ecocardiografía o en la angio-TC y biomarcadores de daño miocárdico (troponina T o I). La mortalidad fue del

1,2% en el grupo fibrinolítico y del 1,8% en el grupo control, mientras que la de hemorragia intracraneal fue del 2% en el grupo trombolítico y del 0,2% en el grupo control. El punto final combinado de muerte y colapso hemodinámico se redujo del 5,6 al 2,6% (RRA 3%) dentro de los 7 días en el grupo tratado con trombolíticos. Asimismo, se observó mayor riesgo de hemorragia intracraneal en mayores de 75 años con la dosis plena de tenecteplase. El 4,6% de los pacientes en el grupo control requirió trombolíticos de rescate por inestabilidad hemodinámica y en ellos se observó una mortalidad mayor del 70%. Un metanálisis sobre pacientes con TEP de riesgo intermedio encontró que aquellos que recibieron tratamiento fibrinolítico sistémico comparado con anticoagulación tuvieron menor requerimiento de tratamiento vasopresor y fibrinolítico de rescate. Esto ocurrió a costa de mayor hemorragia intracraneal, sin diferencias en las tasas de mortalidad intrahospitalaria entre grupos. El mayor beneficio se obtuvo en los pacientes con disfunción grave de VD más la existencia simultánea de otros predictores de pronóstico adverso y parámetros indicativos de inestabilidad hemodinámica incipiente con elevación de puntajes de riesgo multiparamétricos validados^(43,46).

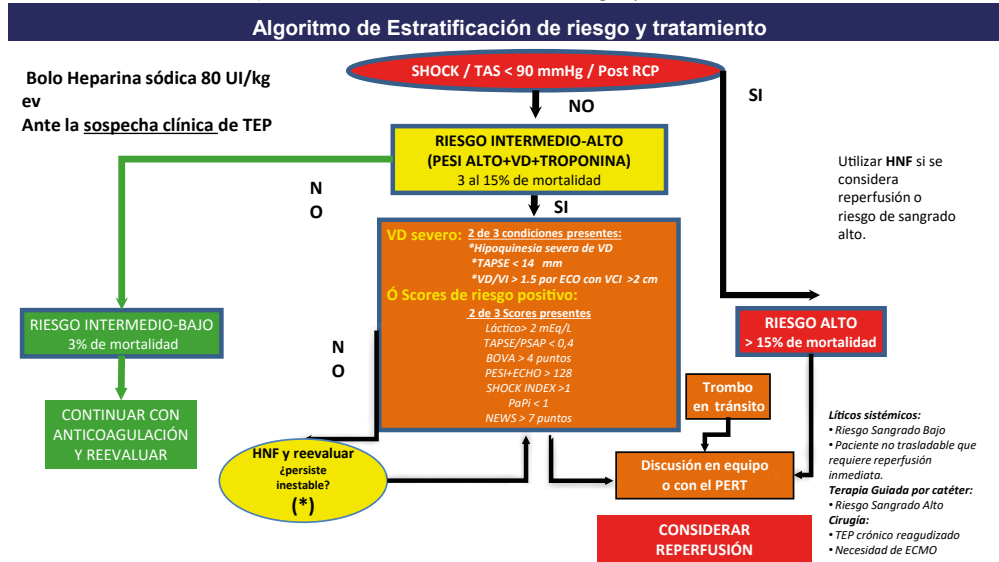
Si bien la evidencia no es robusta, algunos grupos de expertos proponen la utilización simultánea de diversos puntajes de riesgo multiparamétrico validados (Índice de shock > 1, Bova > 4, FAST > 3, NEWS > 7, PESI-ECHO > 128), en particular si existe compromiso del acoplamiento ventrículo-arterial (TAPSE/PSAP < 0,4, índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar < 1) para identificar pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto, en quienes una terapia de reperfusión podría ser beneficiosa, en particular en aquellos con escasa reserva cardiorrespiratoria (Figura 3)⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾. La utilización de dosis reducidas de fibrinolíticos es limitada, aunque podría ser una opción en casos seleccionados⁽⁵²⁻⁵³⁾. Kiser y cols. compararon la utilización de dosis reducida de alteplase (50 mg) vs. 100 mg y demostraron que la dosis reducida se asoció con mayor necesidad de escalada en el tratamiento (53,8% vs. 41,4%; p < 0,01), principalmente por uso de una dosis mayor de fibrinolíticos (25,9% vs. 7,3%, p < 0,01) y terapia guiada por catéter (14,2% vs. 3,8%, p < 0,01); con tasas de mortalidad y sangrado cerebral que resultaron similares entre ambos grupos (13% vs. 15%, p:ns) y (0,5% vs. 0,4%, p:ns), respectivamente⁽⁵⁴⁾.

Tabla 1. Contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos sistémicos

Contraindicaciones absolutas* para el uso de fibrinolíticos sistémicos
Historia de accidente cerebrovascular hemorrágico
Accidente cerebrovascular isquémico en los últimos 6 meses
Neoplasia del sistema nervioso central
Traumatismo mayor, cirugía mayor o traumatismo encefálico en las últimas 3 semanas
Diátesis hemorrágica grave
Sangrado activo
Contraindicaciones relativas para el uso de fibrinolíticos sistémicos
Ataque isquémico transitorio en los últimos 6 meses
Anticoagulación oral
Embarazo o primera semana posparto
Punciones no compresibles
Maniobras de reanimación traumáticas
Hipertensión refractaria (presión arterial sistólica >180 mm Hg)
Enfermedad hepática avanzada
Endocarditis infecciosa
Úlcera péptica activa

* Considerar que algunas de las condiciones definidas como contraindicaciones absolutas para el uso de fibrinolíticos podrían relativizarse en función del cuadro clínico del paciente.

Figura 3. Estratificación de riesgo y tratamiento



TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo; PSAP: presión sistólica en la arteria pulmonar; puntaje FAST - frecuencia cardíaca > 100 lpm: 2 puntos, troponina elevada: 1,5 puntos, síncope: 1,5 puntos, puntaje Bova - (presión arterial < 100 mmHg: 2 puntos, troponina elevada: 2 puntos, dilatación de VD: 2 puntos, frecuencia cardíaca > 110 lpm: 1 punto; índice de shock - frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica; PESI-ECHO - valor de PESI en puntos + presión sistólica en la arteria pulmonar - TAPSE; PaPI (índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar - presión sistólica pulmonar - presión diastólica pulmonar / presión de la aurícula derecha).

6.3.2 Terapia guiada por catéter y cirugía en el TEP de riesgo intermedio y de alto riesgo. ¿En qué pacientes puede ser beneficioso el tratamiento guiado por catéter o quirúrgico?

TEP de alto riesgo:

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Debe considerarse la embolectomía pulmonar quirúrgica para pacientes con TEP de alto riesgo, en quienes el tratamiento fibrinolítico esté contraindicado o haya fallado, en centros con experiencia.	I	C
Es razonable considerar la terapia guiada por catéter en quienes el tratamiento fibrinolítico esté contraindicado o haya fallado, en centros con experiencia.	IIa	B

TEP de riesgo intermedio-alto:

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con contraindicación para fibrinolíticos sistémicos o con alto riesgo de sangrado, se debe considerar la embolectomía quirúrgica o la terapia guiada por catéter para aquellos con deterioro hemodinámico a pesar del tratamiento anticoagulante, en centros con experiencia.	IIa	C
La terapia de reperfusión guiada por catéter puede considerarse como alternativa a los fibrinolíticos en pacientes con TEP de riesgo intermedio que presentan deterioro hemodinámico bajo anticoagulación, en centros con experiencia.	IIa	C

6.3.2.1 Terapia guiada por catéter

La terapia guiada por catéter (TGC) como método de reperfusión del TEP puede efectuarse con distintos dispositivos, con o sin infusión de fibrinolíticos locales. Asimismo, en caso de utilizar fibrinolíticos, estos pueden infundirse durante tiempos variables y con dosis diversas, para lo cual no existen consenso ni recomendaciones uniformes en la actualidad.

El tratamiento fibrinolítico local consiste en la administración de trombolíticos a través de catéteres específicamente destinados para infundirse dentro del lecho arterial pulmonar, sobre una o ambas ramas, según sea necesario, y en estrecho contacto con el trombo para asegurar la llegada del fibrinolítico⁽⁵⁵⁾. En los últimos años han surgido estudios de intervención y registros prospectivos para evaluar la eficacia y

seguridad de la TGC en pacientes con TEP de riesgo intermedio y alto. Las guías de tratamiento internacionales han incorporado estas opciones terapéuticas para ciertos pacientes con TEP que requieren reperusión⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

Estudios con catéteres y líticos locales

a) TEP de riesgo intermedio-alto: El estudio ULTIMA evaluó 59 pacientes (edad 63±14 años) con compromiso de ramas principales o de lóbulos inferiores y dilatación del VD (VD/VI ≥ 1,0) y que fueron aleatorizados para recibir heparina no fraccionada junto a un régimen de t-PA (10 a 20 mg) suministrados durante 15 horas a través de un catéter con ultrasonido (USAT), versus solo heparina. El estudio demostró que el tratamiento suministrado a través del USAT fue superior en términos de reducir de manera significativa el cociente VD/VI a las 24 horas (0,30±0,20 versus 0,03±0,16 (P < 0,001), respectivamente⁽⁵⁹⁾). Otro ensayo aleatorizado de pequeñas dimensiones (n:23) efectuado en pacientes con TEP de riesgo intermedio demostró resultados similares en el grupo que recibió TGC (t-PA 1 mg/h/catéter, dosis total 20 mg), con reducción de la relación VD/VI ≥ 25% (58,3% vs. 18,1%, p = 0,03) y reducción de la presión pulmonar ≥ 30% o normotensión a las 24 horas (83,3% vs. 18,1%, p: 0,001)⁽⁶⁰⁾. El estudio CANARY, con un diseño similar a los estudios anteriores, evaluó 85 pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto en quienes se pudo completar el seguimiento a 3 meses. El estudio fue detenido

prematuramente por la pandemia COVID-19 ya que estaba diseñado para incluir 288 pacientes. La infusión de t-PA se efectuó a razón de 0,5 mg/catéter/h durante 24 horas más heparina versus solo heparina. A las 72 horas de seguimiento, los pacientes que recibieron TGC presentaron en menor proporción una relación VD/VI > 0,9 (27% vs. 52,1%; OR, 0,34; IC 95%: 0,14-0,80; P: 0,01). No se observaron diferencias significativas en el objetivo final primario de persistencia de una relación VD/VI > 0,9 a 3 meses (TGC: 4,3% vs. solo anticoagulación: 12,8%, p: NS). Los pacientes asignados a TGC presentaron en menor proporción un objetivo final combinado de mortalidad y relación VD/VI > 0,9 en el seguimiento a 3 meses (4,3% vs.17,3%; OR, 0,20; IC 95%: 0,04-1,03; P = 0,048)⁽⁶¹⁾. En resumen, en 3 estudios aleatorizados de TEP de riesgo intermedio, la TGC fue más efectiva respecto de un tratamiento basado solo en anticoagulación, para reducir la dilatación del VD más rápidamente. Los estudios mencionados utilizaron como punto final primario la reducción de la relación VD/VI, que es un subrogante de evolución desfavorable. En relación con el esquema de tratamiento (dosis total y velocidad de infusión), el estudio OPTALYSE evaluó en forma prospectiva la utilización de rtPA en dosis de 8, 12 y 24 mg para infundir en 2, 4 y 6 horas en pacientes con TEP. Verificaron que, con dosis bajas, se obtuvo una reducción del diámetro del VD similar a la lograda con dosis altas. Asimismo, la infusión de 24 mg en 6 horas se asoció con más sangrado intracerebral (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Estudios clínicos aleatorizados de trombolíticos locales en TEP de riesgo intermedio-alto

Estudio	Año	n	Tratamiento experimental	Grupo Control	EP1	Eficacia	Seguridad
ULTIMA	2014	59	USAT	ACO	Diferencia relación VD:VI 0-24 horas	USAT superior	ICH: 0% Sangrado mayor: 0% Sangrado menor: 10%
Kroupa y cols.	2022	23	CDT	ACO	Mejoría VD (2 de 3): 1)reducciónVD:VI a 48 h ≥ 25% 2)reducción PAPs 30% a 24 horas 3) reducción trombo 30% a 48 horas	USAT superior	ICH: 0% Sangrado mayor: 0% Sangrado menor: NR
CANARY	2022	98	CDT	ACO	Muerte, sangrado intracerebral, sangrado mayor, shock (<i>win ratio</i>)	Sin diferencia EP1	ICH: 0% Sangrado mayor: 2% Sangrado menor: NR

USAT: trombolíticos locales facilitados por ultrasonido; CDT: trombolíticos locales NO facilitados por ultrasonido; ICH: hemorragia intracerebral; EP1: Punto final primario; ACO: anticoagulación. PAP: presión de la arteria pulmonar

Tabla 3. Estudios clínicos aleatorizados en curso en TEP de riesgo intermedio-alto

Estudio	NCT	N	Tratamiento experimental	Grupo Control	Año	EP1
PEITHO III	NCT04430569	650	rTPA	Heparina	2027	Muerte, shock o TEP recurrente
Hi-PEITHO	NCT04790370	544	Fibrinolíticos locales facilitados por ultrasonido	ACO	2026	Muerte, shock o TEP recurrente
PEERLESS	NCT05111613	550	Trombectomía mecánica	fibrinolíticos locales	2024	Muerte, sangrado intracerebral, sangrado mayor, shock (<i>win ratio</i>)
PEERLESS II	NCT06055920	1200	Trombectomía mecánica	ACO	2026	Shock, rehospitalización, repercusión, disnea (<i>win ratio</i>)
PE-TRACT	NCT05591118	500	Trombectomía mecánica o fibrinolíticos locales	ACO	2028	Consumo de oxígeno a 3 meses
BETULA	NCT03854266	60	fibrinolíticos locales (menor dosis y tiempo más corto)	ACO	2024	Relación VD:VI
STRATIFY II	NCT06453876	210	Trombectomía mecánica o fibrinolíticos locales	ACO o fibrinolíticos sistémicos	2024	Carga trombotica
STORM-PE	NCT05684796	100	Trombectomía mecánica	ACO	2026	Relación VD:VI

rtPA: activador tisular del plasminógeno recombinante; EP1: punto final primario; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

b) TEP de riesgo alto: En pacientes con TEP de riesgo alto, la evidencia en relación con el uso de trombolíticos locales es mucho menor que en el TEP de riesgo intermedio-alto, dado que esta población ha sido excluida de ellos⁽⁶⁶⁾. De los estudios prospectivos, el estudio SEATTLE II (n:150) utilizó trombolisis acelerada por ultrasonido (USAT) e incluyó un 20% de pacientes con TEP de riesgo alto y sin contraindicación para trombolíticos. El estudio no tuvo grupo control y se utilizó t-PA 1 mg/h durante 24 horas con un catéter unilateral, cuando el compromiso era de una rama, o en caso de TEP bilateral una infusión de 1 mg/h durante 12 horas en cada rama. El USAT logró una reducción de la relación VD/VI a las 48 horas (1,55 vs. 1,13; diferencia media, -0,42; $p < 0,0001$), presión sistólica en la arteria pulmonar (51,4 mm Hg vs. 36,9 mm Hg; $p < 0,0001$) y carga trombotica valorada con el puntaje de Miller modificado (22,5 vs. 15,8; $p < 0,0001$). Se registró un sangrado inguinal grave, 16 sangrados moderados y ningún sangrado intracraneal⁽⁶⁷⁾.

Estudios con catéteres sin fibrinolíticos locales, trombectomía mecánica

a) TEP de riesgo intermedio-alto: El registro prospectivo multicéntrico FLASH incluyó 799 pacientes

tratados con el dispositivo de trombectomía mecánica FlowTrierer®, de los que el 7,9% presentaban TEP de alto riesgo y el 92,1% de riesgo intermedio. Aunque no contó con grupo control, el tratamiento con FlowTrierer mostró un descenso de la presión de arteria pulmonar media (PAPm) de $32,6 \pm 9,0$ a $24,6 \pm 8,9$ mm Hg (-7,6 mm Hg en promedio, [RRR -23,0%], $P < 0,0001$), un aumento significativo en la proporción de pacientes con PAPm normal posterior a la trombectomía y un aumento del índice cardíaco. A su vez, las resistencias vasculares pulmonares disminuyeron en promedio un 20%. Clínicamente se observó mejoría significativa de la disnea y reducción en la proporción de pacientes con requerimiento de oxígeno a las 48 horas⁽⁶²⁾. En el seguimiento a 6 meses, 75% completó la evaluación y se observó una mortalidad global de 4,6%, con incremento en la proporción de pacientes con función del VD normal del 15,1% basal al 95,1% a 6 meses ($p < 0,0001$) con tasas bajas de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (1%) o enfermedad tromboembólica crónica (1,9%)⁽⁶³⁾.

El dispositivo de aspiración mecánica Indigo® (Penumbra Inc, USA) consiste en un catéter de menor tamaño que el FlowTrierer conectado a una bomba de aspiración continua. El registro multicéntrico

prospectivo EXTRACT-PE incluyó 119 pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto y demostró una reducción significativa en la relación VD/VI y una tasa baja de eventos adversos mayores⁽⁶⁴⁾. Los estudios con “dedicated catheter” (CDT) han utilizado catéteres específicamente diseñados para tal fin, por lo que las recomendaciones internacionales están basadas en procedimientos donde estos se utilicen, mientras que la evidencia con otros tipos de catéteres (*pig-tail*, AngioJet®, multipropósito, etc.) es menos robusta. La trombectomía reolítica con el sistema AngioJet puede fragmentar y aspirar trombos rápidamente según el principio de Bernoulli, sin embargo, su uso se ha asociado a bradicardia extrema y hemólisis, por lo que, en general, no se recomienda y ha sido desaconsejado por la FDA para el tratamiento del TEP. Por último, la fragmentación mecánica con catéter *pig-tail* o incluso con balón ha sido informado, pero dado el riesgo de embolia distal con empeoramiento de la perfusión pulmonar, su uso se encuentra reservado como herramienta de salvataje en pacientes que no pueden ser sometidos a otros tratamientos⁽⁶⁵⁾. En resumen, en pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto, la TGC debe considerarse en aquellos que no responden favorablemente a la anticoagulación, en especial si existe una contraindicación para trombolíticos o riesgo alto de sangrado.

b) TEP de riesgo alto FLAME fue un estudio prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado y observacional sobre pacientes con TEP de alto riesgo⁽⁶⁸⁾. Los pacientes elegibles fueron tratados con el dispositivo FlowTrier® de trombectomía mecánica (n:53) o bien otras terapias contemporáneas (n:61). Los resultados se compararon con metas de desempeño predeterminadas obtenidas de metanálisis y revisiones sistemáticas. Los pacientes del grupo de tratamiento contemporáneo fueron tratados principalmente con fibrinólisis sistémica (68,9%) o anticoagulación sola (23%). El punto final primario (compuesto de muerte intrahospitalaria por todas las causas, necesidad de utilización de otra estrategia para remoción del trombo, deterioro clínico y sangrado mayor) fue del 17,0% en la rama FlowTrier, significativamente por debajo del objetivo de desempeño preestablecido que era del 32,0%. A su vez se observó una tasa significativamente menor de resultados clínicos adversos intrahospitalarios, impulsada principalmente por la baja mortalidad por todas las causas del 1,9% en la rama FlowTrier, en

comparación con el 29,5% en la rama de tratamiento habitual y 28,5% en los ensayos analizados.

En resumen, en pacientes con TEP de riesgo alto, las recomendaciones internacionales sugieren la TGC sin distinción entre trombolíticos locales o trombectomía, en pacientes que presentan contraindicación para trombolíticos o que persisten con compromiso hemodinámico a pesar del uso de trombolíticos sistémicos.

Seguridad de la terapia guiada por catéter: El perfil de seguridad en relación con el uso de CDT depende en gran medida del escenario clínico en el que se utilice. En comparación con las tasas de sangrado mayor observadas en el estudio PEITHO, en el cual se utilizó dosis plena de tenecteplase y que fueron 8,3% y 11,5% según las clasificaciones de GUSTO e ISTH, respectivamente, las tasas fueron del 0 al 10% en los estudios ULTIMA, SEATTLE II y OPTALYSE⁽⁶⁹⁾. Un metanálisis de estudios retrospectivos mostró una tasa de sangrado mayor de 6,7% para el TEP de riesgo alto y 1,4% para el TEP de riesgo intermedio⁽⁷⁰⁾. En los estudios ULTIMA y SEATTLE II no se informaron hemorragias intracraneales, mientras que en el OPTALYSE fueron del 1,0%⁽⁷¹⁻⁷³⁾. El estudio FLARE (n:106) fue un ensayo prospectivo, multicéntrico, con solo una rama de tratamiento para evaluar seguridad y eficacia de la terapia con catéter FlowTrier en pacientes con TEP de riesgo intermedio. A las 48 horas del procedimiento existió una reducción promedio de la relación VD/VI de 0,38; $p < 0,0001$. Un 3,8% presentó eventos adversos mayores (1 sangrado mayor, 2 lesiones vasculares pulmonares, 2 deterioro respiratorio, 1 fibrilación ventricular y otros 14 pacientes presentaron otros eventos adversos serios). Solo un paciente falleció (1%) en el seguimiento a 30 días de cáncer de mama⁽⁷⁴⁾.

6.3.2.2 Trombectomía quirúrgica en el TEP: La embolectomía quirúrgica debe considerarse en centros con experiencia en cirugía del TEP. Es un procedimiento que consiste en realizar una incisión en las dos arterias pulmonares principales para eliminar o aspirar los coágulos. Se puede efectuar con circulación extracorpórea y sin ella. La embolectomía quirúrgica se considera cuando hay una indicación concomitante de ECMO y ante un fallo grave del VD. Si bien ha sido durante años una de las primeras opciones terapéuticas en el TEP agudo de alto riesgo, con el advenimiento de nuevas tecnologías y dispositivos

no está claro cuál es el mejor método para tratar a este tipo de pacientes. A la fecha no existen trabajos aleatorizados y controlados que comparen la embolectomía quirúrgica con el tratamiento fibrinolítico o TGC, y se la considera una opción cuando fracasan todos los tratamientos. La tasa de supervivencia ha variado según diferentes informes y a lo largo de los años. En una cohorte numerosa de 2709 pacientes entre 1999 y 2008 del Nationwide Inpatient Sample de Estados Unidos, la mortalidad intrahospitalaria fue de 27,2%⁽⁷⁵⁾. Un análisis de la base de datos de la Sociedad de Cirugía Torácica, que incluyó a 214 pacientes sometidos a embolectomía quirúrgica por EP de riesgo alto (n = 38) o de riesgo intermedio (n = 176), reveló una tasa de mortalidad hospitalaria del 12%⁽⁷⁶⁾. En un informe que incluyó 174 322 pacientes hospitalizados en Nueva York se compararon las tasas de supervivencia y recurrencia entre pacientes que se sometieron a tratamiento fibrinolítico (n=1854) o embolectomía quirúrgica (n=257) como terapia de primera línea. No hubo diferencias entre las dos terapias, con una mortalidad a 30 días del 13% para la embolectomía y del 15% para el tratamiento fibrinolítico, aunque esta última se asoció con mayor riesgo de accidente cerebrovascular y reintervención.

Más allá de la naturaleza retrospectiva del estudio y del sesgo de selección, no se encontraron diferencias entre ambos tratamientos⁽⁷⁷⁾. Una revisión sistemática y un metanálisis más reciente mostraron una tasa de mortalidad hospitalaria para la embolectomía quirúrgica y TGC de 14,0% y 5,6%, respectivamente. Sin embargo, los pacientes que recibieron embolectomía quirúrgica estaban más graves y, en aquellos pacientes que no necesitaron reanimación cardiopulmonar previa, la mortalidad fue de 6,8%⁽⁷⁸⁾. En un pequeño ensayo controlado se asignaron al azar 27 pacientes con TEP agudo de riesgo intermedio-alto o alto para recibir TGC o embolectomía quirúrgica; y si bien el ensayo terminó prematuramente debido a la baja velocidad de reclutamiento, la disminución promedio del tamaño de la relación VD/VI fue mayor en el grupo tratado con embolectomía quirúrgica (p = 0,013), sin diferencias en los resultados clínicos y funcionales hasta los 12 meses⁽⁷⁹⁾. Existe evidencia en pacientes con TEP de alto riesgo que sugiere que la combinación de ECMO con embolectomía quirúrgica podría ser altamente efectiva, con tasas de mortalidad que van del 22,4 al 30,8%, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con la TGC o los fibrinolíticos^(80,81).

6.3.3 ¿Qué consideraciones se deben tener con la anticoagulación en potenciales candidatos a la fibrinólisis, al tratamiento mecánico o quirúrgico?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con probabilidad intermedia a alta de TEP y sin contraindicación para recibir anticoagulación, esta debe indicarse antes de la confirmación diagnóstica.	I	C
En TEP de riesgo intermedio-alto se deberá iniciar anticoagulación de manera temprana.	I	A
En los pacientes que recibirán anticoagulación y/o fibrinolíticos, se deberá realizar antes un coagulograma, recuento plaquetario, urea, creatinina y hepatograma.	I	C
En pacientes con TEP y anemia con valores de hemoglobina < 9,0 g/dL, considerar la transfusión de glóbulos rojos y priorizar el tratamiento anticoagulante y/o la reperfusión con fibrinólisis o trombectomía quirúrgica en los casos que corresponda.	IIa	C
En embarazadas con TEP de alto riesgo, considerar el uso de fibrinolíticos o trombectomía quirúrgica.	IIa	C
En pacientes con TEP que requieren reperfusión con fibrinolíticos y presentan alto riesgo de sangrado, considerar la suspensión transitoria de la HNF 30-60 min antes del agente fibrinolítico (especialmente estreptoquinasa).	IIb	C
Luego del tratamiento fibrinolítico, reiniciar HNF/HBPM con APTT < 2 veces del valor basal.	IIb	C

El pilar inicial del tratamiento del paciente con probabilidad intermedia o alta de TEP consiste en la administración de anticoagulación parenteral (heparina sódica, HBPM o fondaparinux), siempre que no existan contraindicaciones para la anticoagulación^(82,83). La anamnesis junto con el laboratorio inicial (coagulograma, hemograma, plaquetas, función renal y hepática) son básicos para identificar a los pacientes con riesgo de sangrado. La coagulopatía grave, la plaquetopenia de cualquier causa ($< 50\ 000/\text{mm}^3$), las alteraciones graves de la función plaquetaria; los déficits hereditarios o adquiridos de factores de la coagulación con gran riesgo hemorrágico tales como el déficit de FVIII o IX, o bien el déficit clínico severo de FVII son afecciones que contraindican la anticoagulación.

En pacientes con TEP agudo y anemia significativa con valores de Hb $< 9,0\ \text{g/dL}$ que podrían deberse a una pérdida crónica de sangre, pero sin sangrado activo, se intentará priorizar el tratamiento antitrombótico. En ocasiones podría considerarse la transfusión de glóbulos rojos para mejorar el transporte de oxígeno, e iniciar a la brevedad los estudios para filiar la anemia. Asimismo, debe valorarse adecuadamente el riesgo de sangrado antes de indicar un tratamiento antitrombótico más intensivo o terapias invasivas y definir si el paciente presenta contraindicaciones para recibir fibrinolíticos⁽⁸⁴⁾. En el caso de embarazo y TEP de alto riesgo, el uso de fibrinolíticos constituye una contraindicación relativa⁽⁸⁵⁾. La mayoría de las herramientas para ayudar a identificar a los individuos con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas asociadas con el uso de fibrinolíticos no han sido lo suficientemente validadas en pacientes con TEP: PESSARD, HEMORR2HAGES, ORBIT y ATRIA⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾. La heparina no fraccionada (HNF), por su corta vida media, es uno de los anticoagulantes preferidos para los pacientes candidatos a terapia avanzada; sin embargo, ante el peligro de anticoagulación subterapéutica asociada con ella, existe una creciente preferencia por la HBPM a excepción de pacientes con deterioro de la función renal con depuración de creatinina $< 30\ \text{mL/minuto}$ u obesidad mórbida. En estos últimos, en caso de utilizar HBPM, sería razonable monitorizar el efecto antitrombótico mediante la medición de actividad anti-Xa⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾.

Pacientes candidatos a tratamiento fibrinolítico: antes de la infusión de fibrinolíticos, con el objetivo de reducir el riesgo de sangrado, podría considerarse

se la suspensión temporal de la HNF durante 30 a 60 minutos, aunque esta estrategia es controvertida y no está habitualmente recomendada en pacientes que reciben t-PA. Después de la administración del agente fibrinolítico, podrían esperarse 60 minutos antes del reinicio de la anticoagulación para evaluar el estado hemodinámico y posibles complicaciones. Descartados estos y con un APTT < 2 veces el basal, podría reiniciarse la anticoagulación con HNF sin bolo, a la misma velocidad de infusión utilizada previa a la administración de fibrinolíticos. El riesgo de la demora en reiniciar la anticoagulación luego de la terapia fibrinolítica es la recurrencia.

Antes del reinicio de la HNF, dado que con la estreptoquinasa puede disminuir el fibrinógeno significativamente, podría ser recomendable aguardar a tener un fibrinógeno $> 100\ \text{mg/dL}$ para minimizar los riesgos de sangrado, aunque en muchos centros se toma como parámetro alternativo lograr un valor de TP $> 50\ \%$ y APTT < 50 segundos⁽⁹¹⁾. Eventualmente, podría considerarse el uso de HBPM en lugar de HNF en casos seleccionados, ya sea para no entrecruzar heparinas, por dificultades técnicas del laboratorio o porque el grupo médico tratante lo considere conveniente.

Pacientes candidatos a terapia guiada por catéter: en estos casos, se recomienda el reinicio temprano de la HNF sin bolo, HBPM o fondaparinux en el paciente estable. Aquellos pacientes en quienes se esté considerando una trombectomía quirúrgica de rescate, tal vez podría considerarse continuar con HNF por su menor vida media y posibilidad de reversión.

Pacientes posttrombectomía quirúrgica: se deberá evaluar el débito por los drenajes, y actualizar el coagulograma y el hemograma con recuento de plaquetas, antes del reinicio de la HNF, preferentemente a las 6 horas después de la cirugía.

Luego de la reperfusión: una vez estabilizado el paciente, y de acuerdo con su condición clínica y la experiencia del equipo tratante, podría optarse por continuar la anticoagulación con HBPM, en caso de síndrome antifosfolipídico (SAF), embarazo o existencia de muy alta carga trombótica. Fuera de estas condiciones se podría considerar el inicio de ACOD o un AVK. El AVK requerirá el uso concomitante de HBPM o fondaparinux, hasta alcanzar un RIN óptimo (entre 2 y 3) (véase capítulo 5)⁽⁹²⁾.

6.4 Filtros de vena cava inferior: indicación y remoción.

6.4.1 ¿Cuándo puede ser beneficiosa la colocación de un filtro de vena cava inferior en pacientes con ETV?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda la colocación de filtros de vena cava inferior removibles en pacientes con enfermedad tromboembólica durante el primer mes del diagnóstico, que presentan contraindicación permanente o transitoria para la anticoagulación.	I	C
En pacientes sin cáncer que presentan TEP recurrente a pesar del tratamiento anticoagulante óptimo, se podría considerar la colocación de filtros de vena cava inferior removibles.	Iib	C
No se recomienda la indicación profiláctica de filtros de vena cava inferior en pacientes con contraindicación de anticoagulación pero sin enfermedad tromboembólica.	III	B
Se desaconseja la colocación de filtros de vena cava de rutina en pacientes con ETV que no presenten contraindicación para anticoagular.	III	A
En pacientes con filtros de vena cava removibles o recuperables, estos deben ser retirados lo antes posible en cuanto la contraindicación de anticoagulación haya sido superada.	I	C
En pacientes con filtros de vena cava permanente o que no se pudieron retirar y factores protrombóticos persistentes, sería razonable considerar la anticoagulación extendida.	Iib	C

Los filtros de vena cava (FVCI) son dispositivos implantables en la vena cava inferior en pacientes con enfermedad tromboembólica (ETV) para prevenir la migración de trombos hacia el lecho vascular pulmonar⁽⁹³⁾.

Las indicaciones de implante son motivo de controversia debido a la falta de evidencia de calidad que haya demostrado que tengan impacto en la mortalidad⁽⁹⁴⁾.

Las indicaciones absolutas son la **contraindicación para la anticoagulación (permanente o transitoria)** en pacientes con enfermedad tromboembólica reciente documentada; sin embargo, no hay estudios aleatorizados que hayan evaluado esta condición clínica⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾. Un estudio retrospectivo de White y cols. en pacientes con ETV y sangrado activo (con **contraindicación transitoria de anticoagulación**) incluyó 1095 pacientes que fueron tratados con FVCI y 1922 pacientes sin FVCI. El uso de FVCI se asoció con una reducción de mortalidad por todas las causas a 30 días (HR 0,61; IC 95%: 0,39-0,95) y a 90 días (HR 0,73; IC 95%: 0,59-0,90). No se encontraron diferencias en TEP recurrente al año de seguimiento entre ambos grupos⁽⁹⁹⁾.

Es fundamental en este contexto evaluar el riesgo de la ETV, el estado cardiovascular y pulmonar y su repercusión hemodinámica, la presencia y extensión residual de la TVP y la duración de la **contraindica-**

ción para la anticoagulación. En pacientes sin TVP residual podría evitarse la colocación de un FVCI. De igual modo, en TEP de pequeña extensión o con TVP infrapatelares y/o una **contraindicación transitoria de anticoagulación corta** se podría evitar la colocación del FVCI⁽⁹⁸⁾. Acerca de pacientes con ETV recurrente no hay estudios aleatorizados que soporten la indicación de FVCI. Sin embargo, si la ETV está objetivamente documentada en ausencia de causa determinada de fallo de anticoagulación (adherencia al tratamiento, dosis óptima, interacción con drogas), podría considerarse la utilización del FVCI⁽¹⁰⁰⁾.

La indicación profiláctica de FVCI en pacientes con **contraindicación para la anticoagulación, sin ETV documentada, pero con alto riesgo de presentarla (politraumatismo, lesiones de la médula espinal con paraplejía o cirugía bariátrica)** no está recomendada. Un estudio que incluyó 240 pacientes politraumatizados con **contraindicación para anticoagulación en ETV** los aleatorizó a recibir FVCI o tratamiento conservador; como resultado no se observaron diferencias significativas en la ocurrencia de TEP sintomático ni en la mortalidad a 90 días de tratamiento⁽¹⁰¹⁾.

El estudio PREPIC 1 aleatorizó 400 pacientes a recibir un FVCI permanente más tratamiento anticoagulante vs. tratamiento anticoagulante solamente. A los 12 días, la incidencia de TEP sintomático no mostró

diferencias significativas entre ambos grupos. A los 2 años, el grupo que tenía el FVCI presentó mayor incidencia de TVP^(102,103). El estudio PREPIC 2, realizado con FVCI recuperables, incluyó 399 pacientes con ETV que fueron aleatorizados a recibir un filtro de vena cava recuperable más tratamiento anticoagulante o solo tratamiento convencional. El estudio no mostró diferencias significativas en la incidencia de TEP recurrentes entre ambos grupos de tratamiento⁽¹⁰⁴⁾. Las complicaciones relacionadas con la permanencia de los FVCI son comunes y pueden ser importantes, tales como la migración, embolización, fractura, trombosis y penetración en la VCI.

Los FVCI pueden ser retirados con una ventana de tiempo que oscila entre los 30 días y los 6 meses de acuerdo con el modelo del filtro. La extracción se lleva a cabo cuando la contraindicación para la anticoagulación ya no existe o se considera que el riesgo de embolia recurrente es bajo. La FDA de los Estados Unidos recomienda que su extracción se realice entre el día 29 y día 54 después del implante⁽⁹⁸⁾.

Se sugiere realizar un seguimiento clínico y que los pacientes puedan ser derivados al sector correspondiente para programar la extracción⁽⁹⁸⁾.

Por lo expuesto, la colocación de un FVCI no está recomendada en pacientes con ETV que pueden recibir anticoagulación, y su indicación debe analizarse caso por caso, midiendo el riesgo-beneficio.

6.4.2 ¿Cómo es el manejo de la anticoagulación en pacientes con filtros remanentes?

Existen situaciones especiales en las cuales los filtros no pueden ser retirados, lo cual podría exponer al paciente a eventuales complicaciones (Tabla 4)^(105,106). En presencia de factores protrombóticos permanentes, según algunos autores existiría un beneficio con anticoagulación extendida (duración indefinida) con antagonistas de vitamina K o ACOD. Otros cuestionan el escaso beneficio por la trombosis del filtro y el sangrado. Un estudio retrospectivo de una cohorte de 202 pacientes evaluó el tratamiento con warfarina (grupo control) versus rivaroxabán,

donde no se observaron diferencias significativas de complicaciones ni en mortalidad entre ambos grupos durante los 24 meses posteriores al implante. El sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante favoreció al rivaroxabán. El análisis univariado y multivariado no mostró diferencias en la incidencia de eventos (trombosis, sangrado y mortalidad por todas las causas). Las ventajas de la anticoagulación concomitante en pacientes con permanencia del FVCI son la prevención de la progresión trombótica, la cual ocurre incluso posinserción, así como la recurrencia de ETV cuando el episodio es idiopático. La anticoagulación concomitante en los filtros permanentes es una recomendación débil y el rivaroxabán es una opción válida para la prevención de la trombosis en este escenario^(107,108).

Filtros de vena cava inferior y embarazo. (Véase en capítulo 9, Tratamiento de la ETV en el embarazo y el puerperio). Las mujeres embarazadas con alto riesgo de sangrado pueden requerir la suspensión de la anticoagulación en el posparto. En este escenario, las pacientes con TVP proximal reciente y TEP, el filtro podría estar indicado por períodos cortos. Las indicaciones en embarazo siguen los lineamientos de la población general, pero debe tenerse presente que la colocación de FVCI en esta población expone tanto a la madre como al feto a eventuales complicaciones como la ocurrencia de traumatismo uterino, hemorragia intraperitoneal y muerte fetal. En 11 artículos que incluyeron 199 mujeres, la recomendación fue solo en presencia de trombosis extensa proximal y contraindicación para la anticoagulación. No hay evidencia suficiente para cuantificar el riesgo-beneficio del FVCI en este subgrupo de pacientes, y la información vigente se basa en la extrapolación de estudios de la población no embarazada junto con informes de casos esporádicos⁽¹⁰⁴⁾. El uso de FVCI debe limitarse a casos seleccionados, en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo venoso, tras evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de este método terapéutico.

Tabla 4. Puntaje de Ginebra modificado para estratificación de riesgo de tromboembolismo de pulmón (TEP)

Complicaciones	Tasa de ocurrencia
Migración del filtro (más de 2 cm de la posición de inserción)	< 1% (periprocedimiento)
Fractura del filtro	2-10% (periprocedimiento) 40 % riesgo de fractura a 5,5 años
Perforación de vena cava inferior (VCI): cabezal o puntal 3 mm más allá de la pared de la VCI, o situado en adyacencia	0-41 % (periprocedimiento) 20 % de complicaciones si incluye perforación de VCI
Trombosis venosa profunda (TVP)	21 % Incidencia a 2 años 36 % Incidencia a 8 años HR 1,49 comparado con trombosis sin filtro (PREPIC)
Trombosis del filtro	2-30 %

Bibliografía

1. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002 ;24:209-214.
2. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149:698-707.
3. Winokur RS, Sista AK. DVT Intervention in the Post-ATTRACT Era. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:70.
4. Schweizer J, Kirch W, Koch R, Elix H, Hellner G, Forkmann L, et al. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1336-1343.
5. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:31-38.
6. Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. CaVenT Study Group. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e64-71.
7. Notten P, de Smet AAEA, Tick LW, van de Poel MHW, Wikkeling ORM, Vleming LJ, Koster A, et al. CAVA (Ultrasound-Accelerated Catheter-Directed Thrombolysis on Preventing Post-Thrombotic Syndrome) Trial: Long-Term Follow-Up Results. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018973.
8. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. ATTRACT Trial Investigators. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:2240-2252.
9. Kahn SR, Julian JA, Kearon C, Gu CS, Cohen DJ, Magnuson EA, et al. ATTRACT Trial Investigators. Quality of life after pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8:8-23.e18.
10. Li W, Zaid Al-Kaylani A, Zeebregts CJ, El Moumni M, de Vries JPM, van der Doef HPJ, et al. Effectiveness and safety of catheter-directed thrombolysis in conjunction with percutaneous mechanical thrombectomy for acute iliofemoral deep vein thrombosis: A meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2023;11:843-853.
11. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017;24:230-232.
12. Barrios D, Durán D, Rodríguez C, Moisés J, Retegui A, Lobo JL, et al. Air vs Oxygen for Intermediate-Risk Pulmonary Embolism Investigators. Oxygen Therapy in Patients With Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: A Randomized Trial. *Chest*. 2024;165:673-681.
13. Rosenberger P, Shernan SK, Shekar PS, Tuli J, Weiss-

- müller T, Arankiet S, et al. Acute hemodynamic collapse after induction of general anesthesia for emergent pulmonary embolectomy. *Anesth Analg* 2006;102:1311-1315.
14. Disselkamp M, Adkins D, Pandey S, Coz Yataco AO. Physiologic Approach to Mechanical Ventilation in Right Ventricular Failure. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:383-389.
 15. Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology* 1966;27:584-590.
 16. Shekerdemian L, Bohn D. Cardiovascular effects of mechanical ventilation. *Arch Di Child* 1999;80:475-480.
 17. Pritts CD, Pearl RG. Anesthesia for patients with pulmonary hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:411-416.
 18. Russotto V, Tassistro E, Myatra SN, Parotto M, Antolini L, Baueret P, et al. Peri-intubation Cardiovascular Collapse in Patients Who Are Critically Ill: Insights from the INTUBE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:449-458.
 19. Ferrari E, Sartre B, Labbaoui M, Heme N, Asarisi F, Redjimi N, et al. Diuretics Versus Volume Expansion in the Initial Management of Acute Intermediate High-Risk Pulmonary Embolism. *Lung* 2022;200:179-185.
 20. Angle MR, Molloy DW, Penner B, Jones D, Prewitt RM. The cardiopulmonary and renal hemodynamic effects of norepinephrine in canine pulmonary embolism. *Chest* 1989;95:1333-1337.
 21. Sugawara Y, Mizuno Y, Oku S, Goto T. Effects of vasopressin during a pulmonary hypertensive crisis induced by acute hypoxia in a rat model of pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* 2019;122:437-447.
 22. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35:1948-1954.
 23. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006;184:15.
 24. Kline JA, Puskarich MA, Jones AE, Mastouri R, Hall C, Perkinset A, et al. Inhaled nitric oxide to treat intermediate risk pulmonary embolism: A multicenter randomized controlled trial. *Nitric Oxide* 2019;84:60-68.
 25. Alba, A; Foroutan F, Buchan T, Alvarez J, Kinsella A, Clark K, et al. Mortality in patients with cardiogenic shock supported with VA ECMO: A systematic review and meta-analysis evaluating the impact of etiology on 29,289 patients. *J. Heart Lung Transplant* 2021;40: 260–268.
 26. Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, Schmidt M, Pellegrino V, Meynset B, et al. ELSO Interim Guidelines for Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Cardiac Patients. *ASAIO J* 2021;67:827-844.
 27. Suverein MM, Delnoij TSR, Lorusso R, Brandon Bravo Bruinsma I, Otterspoor L, Elzo Kraemeret C, et al. Early extracorporeal CPR for refractory out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2023;388:299-309.
 28. Boey JJ, Dhundi U, Ling RR, Chiew JK, Chiew J, Chui-Jiet Fong N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med* 2024;13:64.
 29. Konstantinides, S.V.; Meyer, G.; Becattini, C.; Bueno, H.; et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J* 2020, 41, 543-603.
 30. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Carmody K et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2014;63:1624.
 31. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605614.
 32. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41:543-603.
 33. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive summary: antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021;160(6):2247-2259.
 34. Sharifi M; Berger J; Beeston P; Bay C; Vajo Z; Javadpoor S. Pulseless electrical activity in pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “PEA-PETT” study). *Am. J. Emerg. Med* 2016, 34,1963-1967.

35. Wang, Y.; Wang, M.; Ni, Y.; Liang, B.; Liang, Z. Can Systemic Thrombolysis Improve Prognosis of Cardiac Arrest Patients During Cardiopulmonary Resuscitation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Emerg. Med* 2019, 57, 478-487.
36. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
37. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Uresandi F, Garcia-Bragado F, Conget F, Monreal M. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2006;130:1817-22.
38. Schreiber D, Lin B, Liu G, Briese B, Hiestand B, Slatte D, Kline J, Pollack C. Variation in therapy and outcomes in massive pulmonary embolism from the Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry (EMPEROR). *Acad Emerg Med* 2009;16(S77).
39. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* (2014). doi: 10.1093/eurheartj/ehu218 First published online: June 10, 2014.
40. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage. A meta-analysis. *JAMA* 2014;311:2414-21.
41. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;133:357-63.
42. Liu Y, Lu Y, Song J, Li D, Liu H, Yang J, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for hemodynamically stable patients experiencing an acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2014;134:50-6.
43. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-1.
44. Mathew D, Seelam S, Bumrah K, Sherif A, Shrestha U. Systemic thrombolysis with newer thrombolytics vs anticoagulation in acute intermediate risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2023;23:482.
45. Barco S, Vicaut E, Klok FA, Lankeit M, Meyer G, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Improved identification of thrombolysis candidates amongst intermediate-risk pulmonary embolism patients: implications for future trials. *Eur Respir J* 2018;51:1701775.
46. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, Ni Ainle F, Jaff MR, Chauhan N, Patel B, Barco S, Goldhaber SZ, Kucher N, Lang IM, Schmidtman I, Sterling KM, Becker D, Martin N, Rosenfield K, Konstantinides SV. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HIPEITHO study. *Am Heart J* 2022;251:43-53
47. Göttinger F, Lauder L, Sharp ASP, Lang IM, Rosenkranz S, Konstantinides S, y col. Interventional therapies for pulmonary embolism. *Nat Rev Cardiol* 2023;20:670-684
48. Bumroongkit C, Tajarerernmuang P, Trongtrakul K, Liwrisakun C, Deesomchok A, Pothirat C, y col. Predictive Ability of the National Early Warning Score in Mortality Prediction of Acute Pulmonary Embolism in the Southeast Asian Population. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023;10:60.
49. Leidi A, Bex S, Righini M, Berner A, Groscurin O, Marti C. Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Current Evidence and Perspectives. *J Clin Med* 2022;11:2533
50. Burgos LM, Scatularo CE, Cigalini IM, Jauregui JC, Bernal MI, Bonorino JM, y col. Argentine Council of Cardiology Residents, Argentina. The addition of echocardiographic parameters to PESI risk score improves mortality prediction in patients with acute pulmonary embolism: PESI-Echo score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*.2021;10:250-257.
51. Zern EK, Wang D, Rambarat P, Bernard S, Paniagua SM, Liu EE, y cols. Association of Pulmonary Artery Pulsatility Index With Adverse Cardiovascular Events Across a Hospital-Based Sample. *Circ Heart Fail* 2022;15:e009085.
52. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:273-7.
53. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH; China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010;137:254-62.
54. Kiser, T.H.; Burnham, E.L.; Clark, B.; Ho, P.M.; Allen, R.R.; Moss, M.; Vandivier, R.W. Half-Dose Versus

- Full-Dose Alteplase for Treatment of Pulmonary Embolism. *Crit. Care Med* 2018;46:1617-1625.
55. Schmitz-Rode T, Kilbinger M, Günther RW. Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: significance for selective intrapulmonary thrombolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998;21:199-204.
 56. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current status and principles for the development of novel evidence: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e774-e801.
 57. Pruszczyk P, Klok FA, Kucher N, Roik M, Meneveau N, Sharp ASP, et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention* 2022;18:e623-e638.
 58. Raghupathy S, Barigidad AP, Doorgen R, Adak S, Malik RR, Parulekar G, Patel JJ, Lanka SP, Varghese GM, Rashid M, Patel U, Patel A, Hsieh YC. Prevalence, Trends, and Outcomes of Pulmonary Embolism Treated with Mechanical and Surgical Thrombectomy from a Nationwide Inpatient Sample. *Clin Pract* 2022;12:204-214.
 59. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129: 479-86.
 60. Kroupa J, Buk M, Weichet J, Malikova H, Bartova L, Linkova H, et al. A pilot randomized trial of catheter-directed thrombolysis or standard anticoagulation for patients with intermediate-high risk acute pulmonary embolism. *EuroIntervention* 2022;7;18(8):e639-e646
 61. Sadeghipour P, Jenab Y, Moosavi J, Hosseini K, Mohebbi B, Hosseinsabet A, et al. Catheter-Directed Thrombolysis vs Anticoagulation in Patients With Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: The CANARY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7:1189-1197.
 62. Toma C, Jaber WA, Weinberg MD, Bunte MC, Pollak JS et al. Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. *EuroIntervention* 2023;18:1201-1212.
 63. Khandhar S, Jaber W, Bunte MC, Cho K, Weinberg MD, Mina B, Stegman B, Pollak J, Khosla A, Elmasri F, Zlotnick D, Brancheau D, Koenig G, Bisharat M, Li J, Toma C. Longer-Term Outcomes Following Mechanical Thrombectomy for Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: 6-Month FLASH Registry Results. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* 2023;2:101000.
 64. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, Rosenberg M, Benenati JF; et al. EXTRACT-PE Investigators. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14:319-329.
 65. Li K, Cui M, Zhang K, Liang K, Liu H, Zhai S. Treatment of acute pulmonary embolism using rheolytic thrombectomy. *EuroIntervention* 2021; 17:e158-e166.
 66. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1431-40.
 67. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8:1382-92.
 68. Morrow DA, Bergmark BA. Outcomes in high-risk pulmonary embolism patients undergoing FlowTriever mechanical thrombectomy: the FLAME study in perspective. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2023;12:222-223.
 69. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370:1402-11.
 70. Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, Fish L, Toma C, y cols. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018;6:530-540.
 71. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, y cols. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-86.
 72. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Goldhaber SZ y col. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1382-92.
 73. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. A randomized trial of the optimum

- duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1401-1410.
74. Tu T, Toma C, Tapson VF, Adams C, Jaber WA, Silver M, Khandhar S y cols. FLARE Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:859-869.
75. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Yuh DD. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145:373-7.
76. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg* 2016; 101:1656-60.
77. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J, et al. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155: 1084-90.
78. Loyalka P, Ansari MZ, Cheema FH, Miller CC 3rd, Rajagopal S, Rajagopal K. Surgical pulmonary embolectomy and catheter-based therapies for acute pulmonary embolism: A contemporary systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156: 2155-2167.
79. Stortecky S, Barco S, Windecker S, Heg D, Kadner A, Englberger L, Kucher N. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis versus surgical pulmonary embolectomy for intermediate-high or high-risk pulmonary embolism: a randomized phase II non-inferiority trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2024; 66:ezae252
80. Chopard R, Nielsen P, Ius F, Cebotari S, Ecarnot F, Pilichowski H, y cols. Optimal reperfusion strategy in acute high-risk pulmonary embolism requiring extracorporeal membrane oxygenation support: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2022; 60:2102977.
81. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* 2015;30: 611-6.
82. Piazza G. Advanced Management of Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2020 ;76:2117-2127.
83. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, y cols. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
84. Götzinger, F, Lauder L, Sharp A.S.P, Lang I M, Rosenkranz S, Konstantinides S, et al. Interventional therapies for pulmonary embolism. *Nat Rev Cardiol* 2023;20: 670-684
85. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2017;15:19421950.
86. Klok FA, Niemann C, Dellas C, Hasenfuß G, Konstantinides S, Lankeit M. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:312-20
87. Chopard R, Bertolotti L, Piazza G, Jimenez D, Barillari G, Llamas P, et al. External validation of the PE-SARD risk score for predicting early bleeding in acute pulmonary embolism in the RIETE Registry. *Thromb Res* 2024;235:22-31.
88. Mathonier C, Meneveau N, Besutti M, Ecarnot F, Falvo N, Guillon B, Schiele F, Chopard R. Available Bleeding Scoring Systems Poorly Predict Major Bleeding in the Acute Phase of Pulmonary Embolism. *J Clin Med* 2021;10:3615.
89. Lasica R, Asanin M, Djukanovic L, Radovanovic N, Savic L, Polovina M, y cols. Dilemmas in the Choice of Adequate Therapeutic Treatment in Patients with Acute Pulmonary Embolism-From Modern Recommendations to Clinical Application. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15:1146.
90. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-75.
91. Puente D. Tratamiento Trombolítico del Tromboembolismo Venoso. Manejo Práctico del Tromboembolismo Venoso. Edición 2019. Grupo CAHT. <https://www.grupocaht.com/manejo-practico-tromboembolismo-venoso/>
92. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular func-

- tion. *Eur Heart J* 2018;39:4208-4218.
93. Duffet L, Carrier M. Inferior Vena Cava Filters. *J Thromb Haemost* 2017;15:3-122. Covelto B, Radvany M. Back to the Basis: Inferior Vena Cava Filters. *Semin Intervent Radiol* 2022; 39:226-233.
 94. De Young E, Minocha J. Inferior Vena Cava Filters: Guidelines, Best Practice, and Expanding Indications. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33:65-70.
 95. Jaff M, McMurty S, Archer S, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber S, Et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2011; 123:1788-1830.
 96. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G, Harjola V et al. 2019 ESC Guideline for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2019; 00:1-61.
 97. Kaufman J, Barnes G, Chaer R, Cuschieri J, Eberhardt R, Johnson M, Et al. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guideline for Inferior Vena Cava Filters in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolic Disease. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31: 1529-1544.
 98. White R, Brunson A, Romano P, Li Z, Wun T. Outcomes After Vena Cava Filter Use in Noncancer Patients with Acute Venous Thromboembolism. A population Based Study. *Circulation* 2016; 133:2018-2029.
 99. Bajda J, Park AN, Raj A, Raj R, Gorantla VR. Inferior Vena Cava Filters and Complications: A Systematic Review. *Cureus* 2023;15:e40038.
 100. Ho K, Rao S, Honeybul S, Zellweger R, Wibrow B, Lipman J et al. A Multicenter Trial of Vena Cava Filters in Severely Injured Patients. *N Engl J Med* 2019;381:328-337.
 101. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Taroy B, Girard P 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.
 102. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Taroy B, Girard P Et al. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prevention du Risque d Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112:416-22.
 103. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Coutraud F, Elias A, y cols. PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1627-35.
 104. Fontyn S, Bai Y. Inferior Vena Cava filter use at a large community hospital: a retrospective cohort study. *Scientific Reports* 2024;14:10192
 105. Sheahan KP, Tong E, Lee MJ. A review of inferior vena cava filters. *Br J Radiol* 2023; 96:20211125
 106. Rezaei-Kalantari K, Rotzinger DC, Qanadli SD. Vena Cava Filters: Toward Optimal Strategies for Filter Retrieval and Patients' Follow-Up. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:746748.
 107. Wang B, Jiang Ch, Zhang Yep Et al. Outcome of anticoagulation with rivaroxaban in patients with non-retrieved inferior vena cava filters for the prevention of filter thrombosis: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2022;22:406.
 108. Bistervels IM, Buchmüller A, Tardy B. Inferior vena cava filters in pregnancy: Safe or sorry? *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1026002.

Seguimiento del paciente anticoagulado

CAPÍTULO 7. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE ANTICOAGULADO.

Control clínico, control de anticoagulación y necesidad de métodos complementarios. Desarrollo de HTPTC ¿Cómo manejar el tratamiento anticoagulante en caso de sangrados? ¿Cuándo se necesitan métodos complementarios de laboratorio en el manejo del tratamiento anticoagulante?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Previo al inicio del tratamiento anticoagulante se debe realizar un hemograma con recuento de plaquetas, hepatograma, creatininemia y estudio basal de la coagulación (TP y APTT).	I	C

Dado que el tratamiento anticoagulante puede generar complicaciones hemorrágicas, contar con un laboratorio basal normal colabora en identificar algunos factores que pueden favorecer eventos de sangrado.

7.1 ¿Cuál es el método de elección para el control de la anticoagulación con AVK?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante con AVK se recomienda monitorización periódica de la actividad anticoagulante del AVK mediante el tiempo de protrombina (TP) expresado como RIN.	I	C
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante con AVK y monitorización de actividad anticoagulante mediante RIN se recomienda considerar como valor crítico un RIN mayor de 8 (comunicación al médico tratante antes de 4 horas de obtenido el resultado).	I	C

Para el inicio de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) es imprescindible conocer el fármaco que se utiliza, la edad del paciente, su medicación habitual, el motivo de la anticoagulación, el riesgo de sangrado y el rango del RIN (Relación Internacional Normalizada) objetivo. Es recomendable que cada paciente cuente con instrucciones específicas para la educación del paciente anticoagulado. La prueba de elección para controlar la terapia anticoagulante con AVK es el tiempo de protrombina (TP) expresado como RIN. Se puede hacer el control del RIN por punción de dedo medido con un coagulómetro portátil, también llamado dispositivo POC (*point-of-care*) o control por punción de vena, que es el método del RIN tradicional. Todas las guías señalan la necesidad de un RIN fiable y destacan el papel central del laboratorio para el éxito de la terapia anticoagulante. El laboratorio debe garantizar la fiabilidad del RIN medido cumpliendo las variables preanalíticas y realizando controles de calidad internos y externos. No se recomienda realizar el RIN con dispositivos POC en pacientes con anticoagulante lúpico positivo, con cirrosis o hepatopatía crónica, valores de fibrinógeno inferiores a 100 mg/dL, déficit congénito o adquirido de otros factores de coagulación, o si está recibiendo anticoagulantes orales directos (ACOD). Si bien en la mayoría de los dispositivos POC para RIN se desaconseja su uso con un hematocrito supe-

rior a 55% o menor de 25%, algunos dispositivos están aprobados incluso para usar en quienes tienen un hematocrito menor de 15%. Debe prestarse atención a las limitaciones de cada dispositivo mencionadas en el prospecto.

Por otro lado, la heparina no fraccionada (HNF) en rango terapéutico no afecta el RIN medido por método tradicional, porque la mayoría de los reactivos de tromboplastina cálcica neutralizan a la HNF hasta una concentración de 0,8-1 UI/mL. Si la concentración de heparina en la muestra supera este nivel, el valor de RIN podría verse afectado. La HBPM en concentraciones menores de 2 U anti-Xa/mL no afectan el valor del RIN⁽¹⁾. Los pacientes anticoagulados con AVK deben ser controlados a través del RIN con periodicidad individualizada. Cada clínica de anticoagulación debe establecer un parámetro (idealmente el tiempo en rango terapéutico medido por el método de Rosendaal) para evaluar la calidad del tratamiento anticoagulante. El laboratorio debe establecer valores referibles (aquellos valores de RIN que deben informarse al médico antes de la toma de la siguiente dosis de AVK) y valores críticos (aquellos que podrían poner en riesgo la vida del paciente y que se deben informar con premura al médico tratante), tanto en pacientes internados como ambulatorios. Se sugiere considerar como valor crítico un valor de RIN mayor de 8, y se debería comunicar al médico tratante antes

de 4 horas de obtenido el resultado. Cada institución debe consensuar entre los médicos y los bioquímicos estos valores y la política de comunicación de estos⁽¹⁾. En algunas situaciones especiales, en pacientes anticoagulados con AVK donde hay incertidumbre acerca del valor del RIN (pacientes cirróticos o deficitarios

de factores V y/o VII), se puede determinar la actividad del factor II (FII) de la coagulación para evaluar si el paciente se encuentra adecuadamente anticoagulado. Se considera que el paciente está anticoagulado cuando el RIN está en el rango elegido y el nivel de FII está entre 25-30%.

7.2.1 ¿Cuál es el método ideal para la monitorización de la anticoagulación con HNF o sódica?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes que inician anticoagulación con HNF se recomienda implementar monitorización de la actividad de coagulación de la heparina con APTT.	I	C
En pacientes con resistencia a la heparina, APTT basal prolongado, déficit de factores de coagulación y/o alteración de la dosis-respuesta del APTT a la heparina por factor VIII y/o fibrinógeno elevado, recomendamos realizar la monitorización de la anticoagulación con HNF mediante la actividad anti-Xa.	I	C

La monitorización del tratamiento con HNF se requiere en todos los casos debido a la compleja farmacocinética del fármaco. De acuerdo con las guías para el manejo práctico de la anticoagulación con heparina durante el tratamiento de la ETV, puede utilizarse tanto el APTT como la actividad antifactor X activado (anti-Xa) para la monitorización del efecto anticoagulante, pero no existe un método ideal. El APTT es el método más utilizado para el control del tratamiento con HNF, pero mide en forma indirecta su acción sobre la coagulación. Los reactivos de APTT son muy diversos, no están estandarizados y presentan una gran variación en el grado de respuesta dependiendo del método de detección. Existen numerosas variables biológicas que limitan el uso del APTT porque afectan la farmacocinética y la dosis-respuesta del reactivo al anticoagulante. En respuesta a las limitaciones del APTT se ha evaluado monitorizar la terapia con HNF midiendo la heparinemia por el ensayo de actividad anti-Xa. A diferencia del APTT, la heparinemia mide en forma directa y más específica la actividad de la HNF. Los ensayos de anti-Xa más

utilizados son los de sustrato peptídico cromogénico^(2,3). Para la determinación de actividad anti-Xa con el método cromogénico, el rango de anticoagulación debería estar entre 0,3 y 0,7 UI anti-Xa/mL. Aunque se requieren más estudios prospectivos para confirmar las diferencias entre la monitorización con APTT y anti-Xa, existen evidencias de ventajas con anti-Xa, como tiempos más cortos para alcanzar el rango terapéutico, menor variabilidad y menos cambios de dosis con menor cantidad de ensayos solicitados; además no hay confusiones en pacientes con deficiencias de factores, anticoagulante lúpico o reactantes de fase aguda aumentados y esto permite que el resultado dependa menos de variables biológicas⁽⁴⁾. En algunas circunstancias clínicas, por ejemplo, en pacientes con un APTT basal prolongado, anticoagulante lúpico positivo, deficiencia de factores de la fase de contacto o niveles marcadamente elevados de FVIII y/o fibrinógeno o con resistencia a la heparina, se recomienda utilizar la actividad anti-Xa como método más preciso de monitorización de la anticoagulación^(2,5).

7.2.2 ¿Cómo se determina el rango de anticoagulación con APTT y con actividad anti-Xa?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Para la monitorización de la terapia con HNF con APTT se recomienda determinar el rango terapéutico de heparina a nivel local en cada laboratorio.	I	C
En pacientes que inician anticoagulación con HNF por vía intravenosa se recomienda que la monitorización de la actividad de coagulación de la heparina con APTT se inicie a las 6 horas de la administración del bolo inicial, y cada 6 horas posteriormente hasta obtener dos valores consecutivos en rango.	I	C
En pacientes que inician anticoagulación con HNF por vía subcutánea se recomienda que la monitorización de la actividad de coagulación de la heparina con APTT se inicie a las 6 horas de la administración.	I	C

El control periódico frecuente es obligatorio en pacientes anticoagulados con HNF. En caso de infusión continua se debe extraer la muestra a las 4-6 horas del bolo inicial, o del cambio de dosis. Después del bolo inicial se debe controlar cada 4-6 horas hasta obtener dos valores consecutivos en rango y luego se pueden espaciar los controles cada 8, 12 o 24 horas, según criterio médico. En el caso de inyección subcutánea, la muestra debe tomarse a las 6 horas de la aplicación subcutánea, si fuera necesario su monitoreo. El control de la HNF debe realizarse mediante la medición del APTT o tiempo de tromboplastina parcial activado. Un estudio prospectivo con 234 pacientes demostró que se debía lograr un APTT mayor de 1,5 veces el valor basal para la anticoagulación con HNF, pero existía una gran variación interindividual en el tratamiento con las mismas dosis de HNF. Posteriormente, el American College of Chest Physicians (ACCP) estableció que la terapia óptima de 0,2-0,4 UI/mL HNF (titulación con protamina) es equivalente a 0,3-0,7 UI

anti-Xa/mL medidas con actividad anti-Xa. Pero para lograr estar entre 0,3-0,7 UI/mL de anti-Xa, los reactivos y coagulómetros modernos producen razones de APTT entre 1,6-2,7 y 3,7--6,2 veces el valor basal. Debido a que los distintos reactivos de APTT presentan diferente sensibilidad a la heparina, las guías no recomiendan el uso de intervalos o razones fijas de APTT como por ejemplo 1,5-2,5 veces el basal, para la monitorización de la terapia con HNF. El Colegio Americano de Patólogos (CAP), ACCP y CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) recomiendan que cada laboratorio establezca con su equipamiento su propio rango terapéutico de APTT, que sea específico de reactivo y lote, idealmente utilizando muestras "ex vivo" de pacientes bajo infusión continua con heparina, medidas con un ensayo de actividad anti-Xa, o utilizando muestras adicionadas *in vitro* entre 0,2 y 0,4 UI/mL de concentración de heparina si utiliza el método alternativo⁽⁶⁻⁸⁾.

7.3 ¿Cuándo se requiere el control de la anticoagulación con HBPM o pentasacáridos?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante con HBPM o pentasacáridos (fondaparinux) se sugiere considerar el control de la anticoagulación en pacientes con función renal alterada, alto riesgo de sangrado o trombosis y peso extremo.	IIB	B
En pacientes embarazadas con prótesis valvulares mecánicas bajo tratamiento anticoagulante con HBPM se sugiere considerar el control de la anticoagulación.	IIB	B

Habitualmente no se requiere monitorización de la coagulación mediante heparinemia u otro método en pacientes bajo tratamiento con HBPM o fondaparinux por su alta biodisponibilidad después de la inyección subcutánea, respuesta a la dosis predecible, falta de correlación entre el riesgo de hemorragia y efecto anticoagulante con niveles anti-Xa, evidencia existente de que ajustar la dosis basándose en los niveles de anti-Xa no mejora los resultados, y seguridad comprobada en ensayos clínicos con dosificación ajustada a peso no controlada. En los casos en que, acorde con criterio clínico se requiera el control de la anticoagulación de HBPM, el método de elección es la determinación de la actividad anti-Xa utilizando un método cromogénico. El laboratorio debe contar con una curva de calibración adecuada para el fármaco que recibe el paciente. La toma de muestra debe realizarse a las 4 horas de la inyección de la HBPM, mientras que -para el fondaparinux- debe realizarse a las 3 horas. En una trombosis aguda durante el embarazo se ha propuesto tomar mediciones mensuales de anti-Xa 4 a 6 horas después de la dosis de la mañana y ajustar la dosis de HBPM basada en el nivel de anti-Xa (objetivo = 0,5-1,2 UI/mL si se administra dos veces al día; 1-2 UI/mL si la dosificación es una vez al día). Sin embargo, la medición de los niveles de actividad anti-Xa no han demostrado reducir la aparición o recurrencia de la ETV o disminución del riesgo de hemorragia en comparación con el tratamiento no monitorizado⁽⁹⁾. Una revisión sistemática con metanálisis reciente que incluyó estudios (4 ensayos aleatorizados controlados y 22 estudios observacionales) que reclutaron mujeres embarazadas en tratamiento con HBPM

terapéutica, no halló beneficios al utilizar el control de la actividad anti-Xa. Según los resultados de esta revisión sistemática, la evidencia actual no respalda la necesidad de monitorización con anti-Xa cuando se utiliza HBPM como trombopprofilaxis o tratamiento durante el embarazo. No obstante, es posible que sea necesario examinar más a fondo la necesidad de realizar un seguimiento con anti-Xa en mujeres embarazadas en situaciones clínicas especiales como aquellas con reemplazo valvular protésico mecánico por su alto riesgo tromboembólico⁽¹⁰⁾. Aunque no se han demostrado resultados beneficiosos, la monitorización anti-Xa podría considerarse en ciertas subpoblaciones de pacientes con obesidad y más de 150 kg o con índice de masa corporal (IMC) superior a 40 a 50 kg/m² que reciben HBPM o fondaparinux. Por otro lado, se recomienda monitorizar los niveles de actividad anti-Xa y/o disminuir la dosis de enoxaparina terapéutica, si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/minuto. Los estudios han demostrado que, al igual que la enoxaparina, el aclaramiento del fondaparinux también disminuye con la función renal deteriorada, lo que lleva a un mayor riesgo de hemorragia. El fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con aclaramiento entre 30 y 50 mL/minuto y debe evitarse si es menor de 30 mL/minuto. Aunque es controvertido, otros pacientes que pueden beneficiarse con la monitorización de la anticoagulación son aquellos con riesgo alto de hemorragia, ETV recurrente, bajo peso corporal y pacientes con terapia extendida con HBPM o fondaparinux.

7.4 ¿Cuándo se puede considerar el control de la anticoagulación con ACOD?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En centros con disponibilidad se recomienda considerar el dosaje de ACOD para facilitar la toma de decisiones ante procedimientos de urgencia con alto riesgo de sangrado o con potenciales complicaciones hemorrágicas graves, cuando exista sospecha de interacciones medicamentosas, malabsorción o fallo en la adherencia.	I Ib	C
En centros con disponibilidad se recomienda considerar el dosaje de ACOD en caso de complicaciones hemorrágicas, siempre que la obtención del resultado no demore la indicación de reversión del efecto anticoagulante en casos de sangrado crítico.	IIa	C
En centros con disponibilidad se recomienda considerar el dosaje de ACOD para decidir la administración de trombolíticos de urgencia frente a un evento isquémico cerebral (ACV), en casos en los que se desconozca el tiempo transcurrido entre la última ingesta del ACOD y su presentación en emergencias y que el tiempo transcurrido sea inferior a 48 horas o que el paciente tenga deterioro de la función renal.	I Ib	C

No se considera necesaria la monitorización de laboratorio de los ACOD para ajustar su dosis. Ante situaciones en que se requiera evaluar una prueba de coagulación en pacientes bajo ACOD es necesario tener en cuenta que tanto las pruebas basales de coagulación como los ensayos especiales realizados en el laboratorio de hemostasia podrían verse afectados por la presencia de anticoagulantes directos en plasma y generar resultados falsamente alterados, como por ejemplo para el dosaje de factores de coagulación o para estudios de trombofilia, especialmente de anticoagulante lúpico. El resultado de los estudios de hemostasia dependerá de la concentración del ACOD en sangre al momento de la extracción de la muestra, de la dosis que recibe el paciente y del tiempo transcurrido desde la ingesta del fármaco (si la medición se realiza en el valle [24 o 12 horas desde la última toma, según si requiere 1 o 2 tomas diarias] o en el pico [2-4 horas de la toma]), así como también de la variabilidad interindividual. El laboratorio de hemostasia para medir la actividad de los ACOD puede resultar útil en casos específicos. Pacientes con una misma concentración de ACOD pueden presentar diferentes resultados de TP y APTT de acuerdo con el reactivo utilizado y el momento de la toma de la muestra. Un TP normal en un paciente con rivaroxabán o apixabán no excluye niveles clínicamente relevantes de la medicación en plasma. El cálculo del RIN no es de utilidad con los ACOD. Un APTT normal no excluye la presencia de dabigatrán en niveles clínicamente relevantes. Un TT (tiempo de trombina) normal asegura la ausencia de dabigatrán en plasma, pero no es de utilidad para los agentes anti-Xa. Existen ciertas situaciones clínicas en las que puede ser útil contar con la determinación cuantitativa de estos fármacos con distintos objetivos:

- Frente a un procedimiento o cirugía no programada, o previo a la anestesia peridural/ neuroaxial, o realización de procedimientos invasivos no programados como una punción lumbar.
- Para determinar si existe bioacumulación del medicamento por interacciones medicamentosas o por un deterioro inesperado de la función hepática o renal, especialmente en añosos con aclara-

miento de creatinina en el límite de lo normal.

- En el caso de una intervención quirúrgica programada con alto riesgo de sangrado, en la que se necesite certificar la ausencia de cualquier anticoagulante.
- Para facilitar la toma de decisiones en caso de complicaciones hemorrágicas, especialmente en casos de sangrado mayor. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, en situaciones de sangrado crítico (sangrado que amenaza la vida o que puede comprometer la funcionalidad de un órgano, véase “Manejo de complicaciones hemorrágicas”, Figura 1), la obtención del resultado nunca debe demorar la reversión del efecto del tratamiento anticoagulante. En este tipo de situaciones se realiza una extracción de sangre para dosaje de la actividad del ACOD y se revierte su efecto independientemente de que su resultado ya se encuentre disponible, porque, aunque se obtenga retrospectivamente el valor de laboratorio, este posee valor en la toma de decisiones sobre cómo continuar con el tratamiento.
- En situaciones de complicaciones trombóticas en las que hubiera necesidad de administrar fibrinolíticos de urgencia (por ejemplo en caso de un evento isquémico cerebral) en los que se desconozca el tiempo transcurrido desde la última toma del ACOD, ya que, si el paciente posee buena función renal y la última ingesta del ACOD ocurrió por lo menos 48 horas o más antes de la presentación en emergencia, las guías de tratamiento de accidente cerebrovascular agudo recomiendan la administración del fibrinolítico (en caso de que estuviera indicado) sin requerimiento de prueba alguna.
- Para comprobar la adherencia del paciente al tratamiento anticoagulante, o si toma una dosis mayor que la recomendada⁽¹¹⁾.

Sin embargo, no se necesita hacer una monitorización de coagulación rutinaria con los ACOD, y los resultados de estas mediciones no se han correlacionado hasta el momento con eventos clínicamente relevantes de trombosis o de sangrado, por lo que no se recomienda su medición sistemática en el paciente anticoagulado habitual.

7.5 ¿En quiénes y cómo debe hacerse la pesquisa de HTPTC y enfermedad tromboembólica crónica?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda implementar un sistema de atención multidisciplinario que garantice una adecuada continuidad de cuidados entre el alta hospitalaria y el seguimiento ambulatorio.	I	C
Se recomienda una evaluación clínica a todos los pacientes que han sufrido un TEP agudo, a los 3-6 meses del evento con el objetivo de pesquisar factores de riesgo y/o signos y síntomas compatibles con HTPTC o enfermedad tromboembólica crónica.	I	B
Se recomienda una evaluación ecocardiográfica a todos los pacientes que han sufrido un TEP agudo, a los 3-6 meses del evento.	I	C
Se debe considerar una estrategia diagnóstica combinada basada en ecocardiografía, medición de NT-proBNP y prueba cardiopulmonar, con el objetivo de estratificar la probabilidad de HTPTC/enfermedad tromboembólica crónica en pacientes que persisten sintomáticos a los 3-6 meses del episodio de TEP agudo.	IIa	C
Se recomienda la realización de un centellograma V/Q en aquellos pacientes que persisten sintomáticos a los 3-6 meses del episodio de TEP agudo y presentan alta probabilidad de HTPTC/enfermedad tromboembólica crónica.	I	C
La angio-TC pulmonar con contraste con protocolo para TEP se debe considerar en aquellos casos en los cuales el diagnóstico no sea concluyente, mediante centellograma V/Q o ante la ausencia de disponibilidad de este método.	IIa	C
Se recomienda la derivación a un centro de referencia en hipertensión pulmonar a pacientes con sospecha de HTPTC/enfermedad tromboembólica crónica.	I	C
Se recomienda la realización de un cateterismo cardíaco derecho para confirmar el diagnóstico de HTPTC o enfermedad tromboembólica crónica y definir el tratamiento.	I	C
La angio-TC pulmonar selectiva debe realizarse en aquellos casos en los cuales exista duda diagnóstica y cuando se planifica una estrategia intervencionista.	I	C

Luego de un año de un episodio de TEP agudo, casi la mitad de los pacientes tienen una capacidad para el ejercicio limitada, lo cual impacta negativamente en su calidad de vida⁽¹²⁾. Aunque la causa más frecuente es el desacondicionamiento físico precipitado por sobrepeso, obesidad y comorbilidades cardiovasculares y respiratorias, debemos tener presente la posibilidad de desarrollo de HTPTC por su pronóstico desfavorable y la posibilidad de brindar un tratamiento de revascularización oportuno que lo mejore⁽¹³⁾. La incidencia precisa de la HTPTC se desconoce. Es probable que esté subestimada, principalmente debido a diagnósticos erróneos que surgen de síntomas no específicos y a la subutilización del centellograma de ventilación/perfusión (V/Q) en la evaluación de la disnea y la hipertensión pulmonar⁽¹⁴⁾, sumado a la variabilidad en los informes debido a cuestiones metodológicas de los estudios⁽¹⁵⁾. A pesar de las limitaciones presentadas se estima una incidencia de HTPTC que oscila entre el 3 y 6%^(16,17).

La obstrucción persistente por trombos organizados en las grandes arterias pulmonares y la arteriopatía en pequeños vasos en áreas no obstructivas son mecanismos clave en el aumento de la resistencia vascular pulmonar; la progresión de la hipertensión pulmonar (HTP) y el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha (ICD) en la HTPTC. La obstrucción del flujo distal, ocasionada por coágulos fibróticos, favorece la redistribución del flujo sanguíneo, incrementando el estrés de cizallamiento endotelial y provocando remodelado vascular⁽¹⁸⁾. A pesar de la evidencia que relaciona el TEP con la HTPTC existen otras hipótesis alternativas sobre su patogenia que postulan una arteriopatía primaria o secundaria, atribuyendo la oclusión vascular pulmonar a una trombosis *in situ*⁽¹⁹⁾.

Existen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de HTPTC tras un TEP:⁽²⁾

a) *los asociados al evento agudo*: episodio previo de trombosis venosa, extensión del trombo, disfunción del ventrículo derecho y hallazgos imagenológicos

sugestivos de cronicidad.

b) *factores concomitantes predisponentes*: cortocircuito ventrículo-auricular, infección crónica de catéter, portador de marcapasos, esplenectomía, estados de hipercoagulabilidad, grupo AB0 distinto del 0 Rh-, hipotiroidismo tratado con hormona tiroidea, antecedentes de cáncer, síndromes mieloproliferativos, enfermedad inflamatoria intestinal y osteomielitis crónica.

Los síntomas de la HTPTC son inespecíficos e incluso podrían estar ausentes en etapas tempranas de la enfermedad, por lo que su diagnóstico representa un verdadero desafío⁽²⁰⁾. Todos los pacientes deben tener una evaluación clínica en busca de factores de riesgo y signos y síntomas sugestivos de HTPTC (disnea, limitación al ejercicio, signos de insuficiencia cardíaca derecha, hemoptisis, síncope) a los 3-6 meses de un TEP agudo. La sospecha de HTPTC se considerará alta en pacientes con disnea y/o intolerancia al ejercicio persistente o pacientes con HTP y alguna de las siguientes condiciones:

- antecedente de ETV
- síntomas compatibles con una posible ETV previa
- factores de riesgo para ETV
- factores de riesgo para HTPTC luego de una ETV

Los individuos que persisten sintomáticos a los 3-6 meses se podrían abordar con una estrategia diagnóstica combinada que incluya ecocardiograma, medición sérica de NT-proBNP y prueba cardiopulmonar con ejercicio. La positividad de algunos de estos métodos conferirá una probabilidad elevada de HTPTC/enfermedad tromboembólica cróni-

ca. En este sentido, se recomienda que todos los pacientes con sospecha de HTPTC se deriven a un centro especializado en HTP.

El ecocardiograma es el método de elección para evaluar la probabilidad de hipertensión pulmonar y se recomienda su realización a los 3-6 meses del evento agudo. En aquellos casos en los cuales exista evidencia de HTP por este método, se debe continuar la evaluación con un centellograma de V/Q⁽²¹⁾. Se recomienda la realización de un centellograma V/Q en aquellos pacientes que persisten sintomáticos a los 3-6 meses del episodio de TEP agudo y presentan alta probabilidad de HTPTC/enfermedad tromboembólica crónica. Una gammagrafía V/Q normal excluye con precisión la enfermedad tromboembólica crónica, con una sensibilidad del 96 al 97% y una especificidad del 90 al 95%⁽²²⁾. Ante un resultado indeterminado o no concluyente o ante la falta de disponibilidad del centellograma V/Q, se recomienda realizar una angiotomografía computarizada. Luego de una gammagrafía V/Q positiva se recomienda un cateterismo cardíaco derecho para caracterizar la situación hemodinámica y confirmar el diagnóstico de HTPTC o enfermedad tromboembólica crónica, y así definir el tratamiento. La enfermedad tromboembólica crónica se caracteriza por síntomas similares a la HTPTC, pero sin HTP en reposo⁽²³⁾. En aquellos casos en los cuales exista duda diagnóstica, o en la planificación de una estrategia intervencionista, se debe continuar la evaluación con una angiografía pulmonar, siendo este el método patrón en la evaluación de tales pacientes⁽¹⁶⁾.

7.6 ¿Cómo manejar el tratamiento anticoagulante en caso de sangrados?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante que presentan un sangrado crítico (sangrado que amenaza la vida o en un sitio crítico) se recomienda implementar estrategias de reversión del efecto anticoagulante en forma inmediata.	I	B
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante que presentan un sangrado crítico (sangrado que amenaza la vida, o en un sitio crítico) se recomienda revertir sin demora el efecto anticoagulante sin esperar los resultados de laboratorio de la actividad anticoagulante del fármaco.	I	B
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante con dabigatrán que presentan un sangrado crítico se recomienda administración de 5 g de idarucizumab para reversión inmediata del efecto anticoagulante.	I	B
En los casos de pacientes bajo tratamiento anticoagulante con dabigatrán que presentan un sangrado crítico y no se disponga de acceso a idarucizumab se sugiere la administración de concentrado de complejo protrombínico (preferentemente de 4 factores).	I	B
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante con inhibidores directos del factor X que presentan un sangrado crítico se recomienda administración andexanet-alfa para reversión inmediata del efecto anticoagulante.	I	B
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante con inhibidores directos del factor X que presentan un sangrado crítico y cuando no se disponga de acceso a andexanet-alfa se recomienda administración de concentrado de complejo protrombínico (preferentemente de 4 factores) para reversión inmediata del efecto anticoagulante.	I	B
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante con ACOD que presentan un sangrado crítico NO se recomienda el uso de plasma fresco congelado para reversión del efecto anticoagulante.	III	C
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K que presentan un sangrado crítico se recomienda administración de vitamina K intravenosa y concentrado de complejo protrombínico (preferentemente de 4 factores) para reversión inmediata del efecto anticoagulante.	I	B
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K que presentan un sangrado crítico y no se encuentra disponible el concentrado de complejo protrombínico se sugiere el uso de plasma fresco congelado para reversión del efecto anticoagulante.	I	B
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante con un ACOD que presentan un sangrado mayor NO crítico se recomienda mantener una conducta expectante en cuanto al uso de reversores, mantener un adecuado ritmo diurético y suspender la administración de tratamiento anticoagulante.	I	C
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante con un AVK que presentan un sangrado mayor NO crítico se recomienda vitamina K intravenosa, evaluar reversión del efecto AVK con concentrado de complejo protrombínico, mantener un adecuado ritmo diurético y suspender la administración de tratamiento anticoagulante.	I	C
En pacientes bajo tratamiento anticoagulante que presentan un sangrado NO mayor se recomienda evaluar riesgos y beneficios de suspensión transitoria del tratamiento anticoagulante.	I	C

La complicación más temida del tratamiento anticoagulante de la ETV es el sangrado mayor, cuya incidencia varía acorde a si el paciente se encuentra en la etapa aguda o extendida del tratamiento, el tipo de agente anticoagulante y las características propias del individuo (edad, deterioro de la función renal)^(24,25). Independientemente de la mortalidad del sangrado mayor vinculado a estos eventos (13,4% IC 95%: 9,4-17,4%), hay que tener en cuenta que cada episodio de sangrado tiene asociado un riesgo aumentado de recurrencia tromboembólica secundaria a la suspensión del tratamiento anticoagulante y a la morbilidad de estos episodios⁽²⁴⁾.

Caracterizar la gravedad del sangrado en pacientes bajo tratamiento anticoagulante es crucial para adecuar la toma de decisiones dirigidas a restablecer la hemostasia, en caso de ser necesario, para preservar la vida y la funcionalidad de órganos vitales⁽²⁶⁾. Esta evaluación implica una historia clínica detallada (antecedentes y factores de riesgo de sangrado), anamnesis del sangrado (estimar volumen, sitio y frecuencia), valoración del estado hemodinámico, medicación concomitante, hora de la ingesta de la última toma del tratamiento anticoagulante y análisis de laboratorio (función renal, hemograma con plaquetas, hepatograma). La solicitud de pruebas de coagulación inespecíficas (APTT, RIN o PT, dosaje de plaquetas) tiene sentido según el tipo de anticoagulante que el paciente se encuentra recibiendo, como se mencionó previamente.

Desde un punto de vista práctico, podemos definir tres tipos de eventos de sangrado (algoritmo Figura 1)⁽²⁷⁾:

- 1) **sangrado crítico (potencialmente fatal)**: todo paciente que posee un sangrado que, a juicio del médico a cargo, amenaza la vida, con presencia de descompensación hemodinámica (hipotensión sostenida, síncope, requerimiento de vasopresores) o sangrado en un sitio crítico (Tabla 1).
- 2) **sangrado mayor**: todo sangrado que requiere hospitalización, o un procedimiento o intervención para corregir la causa de sangrado, produce un descenso ≥ 2 unidades de glóbulos rojos de transfusión, o una disminución ≥ 2 g/dL de hemoglobina.
- 3) **sangrado NO mayor**: el que no cumple con los criterios anteriores.

Esta clasificación nos permitirá implementar diferentes medias en forma escalonada acorde con la gravedad del evento.

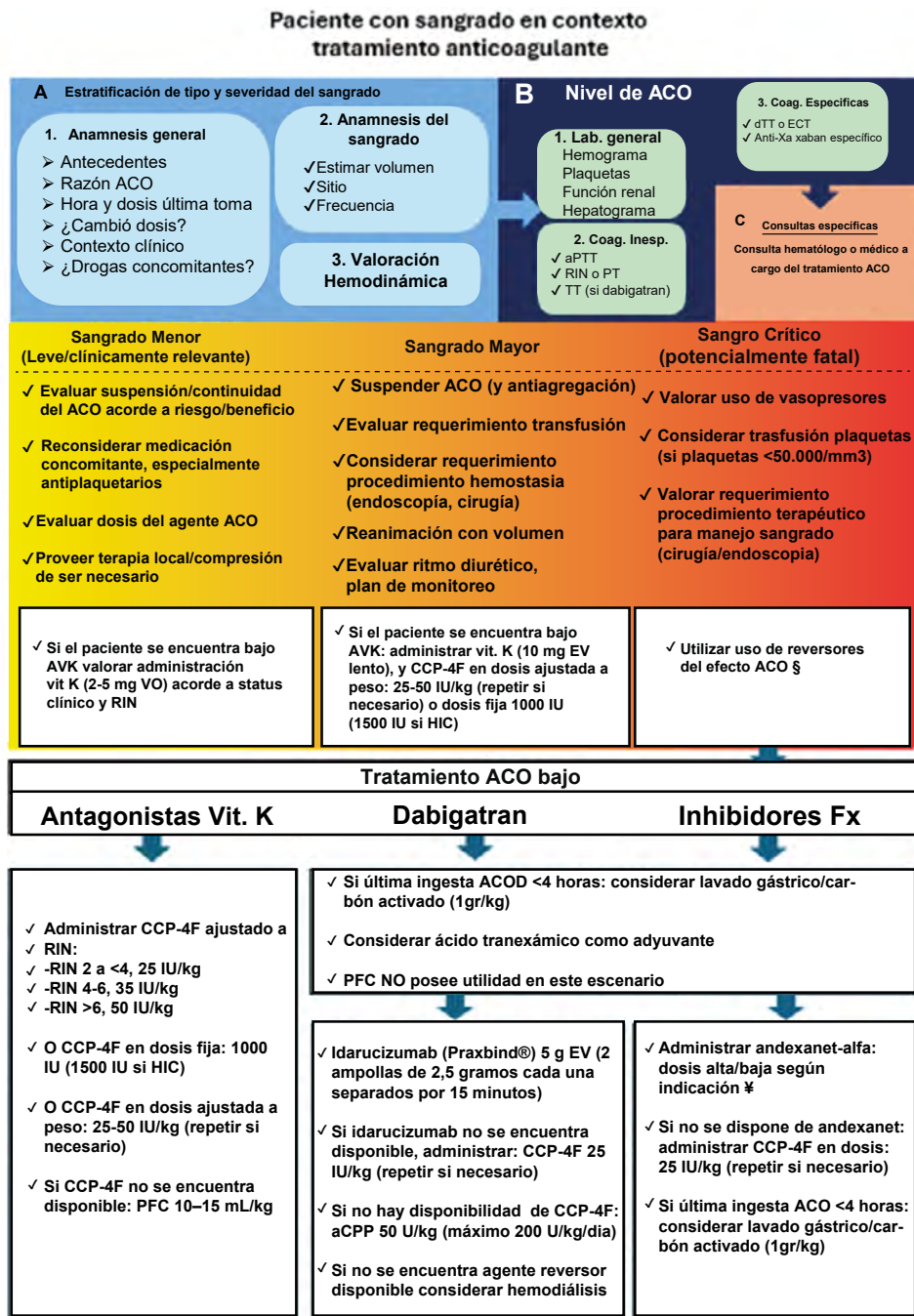
En **casos de sangrado NO mayor (leve o clínica-**

mente relevante) se debe evaluar la suspensión/continuidad del fármaco ACO de acuerdo con una valoración riesgo/beneficio determinado por el tiempo desde el inicio de la ACO (dentro de las 4 primeras semanas de inicio de ACO la tasa de recurrencia/progresión es la más alta), el tipo de evento trombótico y la predisposición o riesgo protrombótico del paciente. Será de radical importancia siempre valorar el uso concomitante de fármacos que favorecen el sangrado, especialmente antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes, y la modificación o cambios en la dosificación o elección del anticoagulante. Si el paciente se encuentra bajo tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) se deberá valorar el uso de 2,5 a 5 mg de vitamina K vía oral acorde con RIN y situación clínica para modificar el nivel de ACO. Esto se debe a que el mecanismo de acción de los AVK es la inhibición de la síntesis de factores de coagulación denominados dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X) a nivel hepático, por lo que los cambios del RIN están supeditados a la nueva síntesis de estos factores, lo que hace que su efecto no sea inmediato. En caso de que el paciente se encuentre bajo tratamiento con ACOD, la suspensión transitoria de una dosis permitirá disminuir la concentración plasmática del agente y de esa forma disminuir el estatus de ACO del paciente. Es importante evaluar su función renal, ya que una disminución aguda de esta modificará la excreción y eliminación de los anticoagulantes directos.

En situaciones de **sangrado mayor** se recomienda suspender todo tratamiento con ACO y antiagregante (en caso de que estuviera recibiendo en forma concomitante antiplaquetarios) hasta tanto se controle la hemostasia, e instaurar de inmediato medidas de soporte hemodinámico y restitución de líquidos. En caso de que el paciente estuviera recibiendo AVK, es recomendable la reversión inmediata del efecto de estos agentes mediante el uso de concentrado de complejo protrombínico, preferentemente de 4 factores (CCP-4F) (véanse dosis y esquema de administración en Figura 1). No se recomienda la reversión del efecto anticoagulante de los ACOD en este contexto ya que, al ser fármacos con corta vida media, se espera que la concentración y el efecto vayan disminuyendo en la medida en que el paciente se encuentre adecuadamente hidratado y con buena función renal.

En situaciones de **sangrado crítico** (véanse criterios en la Tabla 1), es decir, potencialmente fatal o que

Figura 1. Algoritmo de manejo sangrado en emergencias. Tomado y adaptado de Bottaro y col.⁽²⁷⁾



§ La decisión de uso de reversores de ACODs en un paciente con sangrado crítico debe ser tomada en función de la presentación clínica sin requerimiento de demostración de presencia de droga en sangre o determinación de actividad del ACOD.

¶ Dosis y forma de administración de apixaban: ver figura 2

Abreviaturas: ACO: anticoagulación, ACOD: anticoagulantes orales directos (dabigatran, rivaroxabán, edoxaban, apixaban), anti-Xa: unidades anti-factor X, aCCP: concentrado complejo protrombínico activado (complejo coagulante anti-inhibidor FVIII), aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activado, AVK: antagonista vitamina K (acenocumarol, warfarina), CCP-4F: concentrado de complejo protrombínico de 4 factores, dTT: tiempo de trombina diluida, ECT: tiempo de ecarina, EV: endovenoso, IU: unidades internacionales, PFC: plasma fresco congelado, PT: tiempo de protrombina, TT: tiempo de trombina, RIN: índice internacional normalizado, vit.: vitamina, VO: vía oral

Tabla 1. Sitios de sangrado considerados críticos de estar presentes

Cualquier sangrado intracraneal
Sangrado en sistema nervioso central infratentorial: intraaxial o extraaxial espinal (raquídeo)
Intraocular
Pericárdico (independientemente de la presencia de taponamiento)
Retroperitoneal o en cavidad peritoneal
Vía aérea posterior (incluye epistaxis posterior)
Hemotórax
Sangrado intramuscular o intraarticular

amenaza la vida, o que compromete un sitio crítico, independientemente de las maniobras de sostén hemodinámico y soporte vital instauradas (uso de vasopresores, reanimación con cristaloides apropiada, valoración de procedimientos terapéuticos como endoscopia o cirugía hemostática), se recomienda el uso de reversores específicos o inespecíficos de los agentes anticoagulantes de acuerdo con la disponibilidad y tipo de ACO. En estos escenarios es importante considerar el potencial uso de transfusión de plaquetas, y eventualmente (si la pérdida hemática es importante y/o persistente) considerar la activación de protocolos de manejo de transfusión masiva (si el requerimiento de soporte transfusional de glóbulos rojos es ≥ 3 unidades⁽²⁸⁾. Existe consenso general en la literatura para mantener un nivel plaquetario $> 50\,000$ plaq/mm³⁽²⁹⁾, en contexto de sangrado gastrointestinal y trombocitopenia⁽³⁰⁾. No existe evidencia que favorezca el uso de transfusión de plaquetas ante complicaciones hemorrágicas en pacientes bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Incluso, en algunos escenarios como hemorragia intracraneal espontánea en pacientes bajo antiagregantes, la transfusión de plaquetas ha demostrado ser inferior al cuidado estándar en términos de discapacidad y muerte, por lo que su uso en ausencia de trombocitopenia no se encuentra indicado⁽³¹⁾.

7.6.1 Reversores inespecíficos de fármacos anticoagulantes: Es importante destacar que los denominados reversores de la acción de fármacos anticoagulantes pueden eliminar el efecto de la medicación anticoagulante, pero esto no implica que se produzca necesariamente una resolución del sangrado del paciente. Por lo tanto, revertir el efecto del anticoagulante es una acción más dentro de lo que debemos hacer en pos de resolver la situación crítica del paciente.

Los concentrados de factores protrombóticos inactivados (CCP) son factores de la coagulación de vitamina K dependientes liofilizados, derivados de plasma humano, que contienen FII (protrombina), FVII, FIX y FX. Estos concentrados, acorde con la presencia de FVII pueden ser de 4 factores (FVII presente, CCP-4F) o 3 factores (CCP-3F). Existe vasta literatura que respalda el uso de CCP-4F por sobre CCP-3F para reversión de efecto de fármacos anticoagulantes, especialmente AVK, ya que han demostrado en estudios aleatorizados ser más eficaces y seguros^(32,33).

El concentrado de complejo protrombótico activado (aCCP, comercializado bajo el nombre de FEIBA® en la Argentina) es un complejo de factores II, IX, X no activados, FVII activado, proteína C y S. Es un medicamento utilizado habitualmente para control de hemostasia en pacientes con hemofilia en presencia de inhibidores. Si bien se ha propuesto en algunas guías de recomendaciones (recomendación de expertos, clase C) como una alternativa para la reversión de efecto anticoagulante en pacientes bajo dabigatrán, su uso estaría solo reservado en casos de **sangrado crítico** e imposibilidad de uso o ausencia de reversores específicos y de CCP-4F.

7.6.2 Reversores específicos de agentes anticoagulantes: Los denominados reversores específicos o antidotos son moléculas que poseen la capacidad de inhibir en forma directa el mecanismo de acción de los fármacos anticoagulantes. La vitamina K revierte el efecto inhibitorio de los antagonistas de la vitamina K sobre el complejo epoxi-reductasa que sintetiza los factores II, VII, IX, X, proteína C y S (VKORC1) a nivel hepático. Por esta razón, el efecto de la vitamina K en el restablecimiento de la hemostasia en pacientes bajo AVK no es inmediato, y en situaciones de sangrado mayor y sangrado crítico,

se debe apelar al uso de CCP-4F en pacientes con dicumarínicos.

Existen en la actualidad dos reversores específicos de la acción de los ACOD. En la Argentina se encuentra aprobado idarucizumab (reversor de la acción anticoagulante de dabigatrán), mientras que andexanet-alfa (reversor específico de la acción de todos los inhibidores directos e indirectos del factor X) ya se encuentra aprobado en Europa y Estados Unidos y está en proceso de aprobación por las autoridades regulatorias en nuestro medio.

El idarucizumab es el fragmento variable de un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce exclusivamente al dabigatrán con una afinidad 350 veces mayor que la afinidad de este fármaco por la trombina⁽³⁴⁾. La dosis de idarucizumab es fija, de 5 gramos administrados en dos infusiones rápidas (o bolo lento) de dos ampollas de 2,5 gramos separadas por un período no mayor de 10-15 minutos. Esta medicación ya viene en dos viales de 2,5 g cada uno preparados para su infusión. Puede permanecer hasta 20 meses en una heladera a 8 °C. Esta dosis de idarucizumab produce reversión completa, inmediata y sostenida del dabigatrán⁽³⁵⁾. El idarucizumab fue aprobado para la reversión de dabigatrán después de la presentación de REVERSE-AD, un estudio prospectivo, única rama que reclutó 503 pacientes con sangrado crítico (301 pacientes, en su mayoría sangrado intracraneal y gastrointestinal) o requerimiento de cirugía de urgencia (202 pacientes) a los que se les suministró idarucizumab 5 g sin requerimiento de control de laboratorio de la actividad anticoagulante. Se observaron eventos tromboticos en 4,8% y 5,8% de los pacientes a los 30 y 90 días, respectivamente. La mediana de corrección del efecto anticoagulante de dabigatrán medido mediante TTd (tiempo de trombina diluido) y ECT (tiempo de ecarina) fue 100% (IC 95%: 100-100%). El tiempo medio hasta la hemostasia fue 2,5 horas y la mortalidad a los 30 días fue 13,5%. Si bien cerca del 23% de los pacientes presentó persistencia de niveles de dabigatrán en sangre posterior a las 12 horas de la infusión, solo 8 pacientes requirieron una dosis adicional de idarucizumab debido a persistencia del sangrado. Sin embargo, son excepcionales los casos en los que se necesitan dosis adicionales de idarucizumab asumiendo una reversión incompleta del dabigatrán⁽³⁶⁾. En términos generales, idarucizumab se comportó en forma segura, sin un aumento des-

proporcionado de eventos tromboticos posteriores a la reversión y con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, hay que resaltar que se trató de un estudio no controlado, no aleatorizado, lo que implica que formalmente no ha sido comparado con otras estrategias de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán. Al haber sido evaluado en una cohorte de pacientes con sangrado crítico, pero también con indicación de cirugía de emergencia estando bajo tratamiento con dabigatrán, posee aprobación de las agencias regulatorias para ambos escenarios.

El andexanet-alfa es un FX inactivado, recombinante modificado que posee la habilidad de unirse en forma reversible a inhibidores del FXa (tanto directos: rivaroxabán, edoxabán, apixaban, rivaroxabán, como indirectos: heparinas de bajo peso molecular) de manera tal de restablecer la función del FXa endógeno nuevamente. Su eficacia y seguridad fue evaluada en el estudio ANNEXA-4, un estudio prospectivo de intervención, no aleatorizado, no controlado, que reclutó una única cohorte de 352 pacientes con sangrado crítico estando bajo tratamiento con apixabán (54%), rivaroxabán (40%) o enoxaparina (6%)⁽³⁷⁾. La administración de andexanet-alfa se asoció a una reducción de 92% de la actividad anti-FXa a las 4 horas de la infusión. La mortalidad a los 30 días fue 14% y se observaron en 10% de los pacientes eventos tromboembólicos posteriores a la reversión (en todos los casos, esto último ocurrió antes de volver a instaurar el tratamiento anticoagulante). La capacidad de respuesta hemostática del andexanet fue considerada excelente o buena, en más del 80% de los pacientes. Sin embargo, hay que remarcar que la tasa de eventos tromboembólicos fue más alta comparada con otros estudios de similares características, probablemente debido a su interacción con los inhibidores de la vía del factor tisular (TFPI), lo que se asocia a un aumento de la generación de trombina, por lo que su uso está reservado para pacientes con sangrado crítico que amenaza la vida⁽³⁸⁾. El andexanet-alfa se administra en forma intravenosa mediante un bolo inicial (30 minutos) y una infusión posterior durante el lapso de 2 horas. La dosificación de esta infusión se hará en función del anticoagulante que estaba recibiendo el paciente, la dosificación de la última toma y el tiempo transcurrido hasta la reversión (Tablas 2 y 3 para especificaciones en la forma de administración de este agente reversor). El andexanet-alfa aún no se encuentra co-

mercialmente disponible en la actualidad en la Argentina, ni en ningún otro país de América del Sur.

7.7 Manejo de recaída trombotica en ETV

El tromboembolismo venoso recurrente es poco frecuente mientras se recibe anticoagulación terapéutica y por lo general se debe a que el paciente se encuentra inadecuadamente anticoagulado, o al incumplimiento del tratamiento, en especial con el uso de los ACOD, por su corta vida media. (39, 40) En pacientes con sospecha de otro evento trombotico se debe confirmar el diagnóstico de la recaída con una nueva imagen y es recomendable continuar con la anticoagulación terapéutica. (39) Se debe garantizar que tanto la dosis del anticoagulante como su administración sean las correctas para el paciente y que este tenga adecuada adherencia al tratamiento. Es frecuente encontrar pacientes con dosis subóptimas de los anticoagulantes directos por temor al sangrado, y particularmente en el caso del rivaroxabán porque se ingiere en ayunas. Con los AVK pueden presentarse valores de RIN < 2 por interacciones farmacológicas o más frecuentemente por alimentos ricos en vitamina K que suelen reducir la eficacia del anticoagulante⁽⁴¹⁾.

Cuando se confirma el fracaso de la anticoagulación, es preferible utilizar anticoagulantes alternativos o, en caso de haber estado utilizando dosis subóptimas, aumentar la dosis, antes que poner un filtro de vena cava^(39,40). La conducta empírica para algunos expertos, en pacientes que tenían anticoagulación subóptima, suele ser corregir la dosis del anticoagulante luego de un curso de un mes con una HBPM. Si el anticoagulante era un ACOD o AVK y estaba en rango adecuado, podría pasar a dosis plena de una HBPM por al menos un mes. En pacientes con cáncer ya tratados con HBPM en dosis plena se ha sugerido aumentar un 25% la dosis de la HBPM. En estos casos de recurrencia, primero se deben explorar ciertas patologías asociadas con hipercoagulabilidad. Las cinco entidades que se relacionan con fallo terapéutico en la ETV son:

- 1) Neoplasias activas, especialmente si hay otros factores adyuvantes con quimioterapia y/o inmunoterapia, catéteres centrales, infección o reposo. La recurrencia en 3 meses es de 14% con AVK y de 7% con ACOD o HBPM.
- 2) El síndrome antifosfolipídico, especialmente si tiene triple positividad con hasta 20- 40% de recurrencia. En estos casos, los ACOD están con-

Tabla 2. Selección de dosis de andexanet-alfa para inhibidores directos del FXa

Anticoagulante oral directo			
Inhibidor del factor X	Última dosis del inhibidor del factor X	Dosis de andexanet acorde con tiempo desde la última dosis	
		< 8 horas o desconocido	> 8 horas
Apixabán	≤ 5 mg	Dosis baja	Dosis baja
	> 5 mg o desconocida	Dosis alta	
Rivaroxabán	≤ 10 mg	Dosis baja	
	>10 mg o desconocida	Dosis alta	
Edoxabán	≤ 30 mg	Dosis baja	
	> 30 mg o desconocida	Dosis alta	

h: horas; mg: miligramos.

Tabla 3. Dosis de reversores de inhibidores del FXa específicos e inespecíficos

Agentes reversores disponibles para inhibidores del factor Xa y dosificaciones		
Andexanet -alfa		CCP-4F
Dosis baja	Dosis alta	
Bolo 400 mg en 30 mg/minuto, seguido de Infusión de 480 mg a 4 mg/minuto en 120 minutos	Bolo 800 mg en 30 mg/minuto seguido de Infusión de 960 mg a 8 mg/minuto en 120 minutos	CCP puede ser administrado en dosis de 25-50 U/kg. o bajo un régimen de dosis fija (2000 o 2500 unidades)

mg: miligramos; CCP-4F: concentrado de complejo protrombínico de 4 factores; U/kg: unidades/kilogramo.

traindicados.

- 3) Trombocitopenia inducida por heparina.
- 4) Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- 5) Los síndromes mieloproliferativos crónicos como policitemia vera y trombocitemia esencial.

En condiciones protrombóticas, colocar un filtro en vena cava inferior (FVCI) no previene nuevos eventos y podría favorecer la progresión de la trombosis en forma proximal al filtro. Los datos de PREPIC y PREPIC-2 proporcionan amplia evidencia de que colocar un FVCI no mejoró los resultados para control de la trombosis⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

En el caso de una TVP recurrente en miembros

inferiores o de una TVP de miembros superiores no relacionada con un catéter, especialmente en pacientes jóvenes, es recomendable la evaluación de anomalías vasculares como el síndrome de May-Thurner (compresión anormal de la vena ilíaca común izquierda por la arteria ilíaca derecha) o el síndrome de Paget-Schroetter (síndrome de opérculo torácico). En estas variantes anatómicas, la fibrinólisis local, la trombectomía fármaco-mecánica, la colocación de stents (endoprótesis) endovasculares y la cirugía descompresiva son opciones con potencial beneficio sobre la anticoagulación como única terapia⁽⁴⁰⁾.

Bibliografía

1. Ceresetto JM, Duboscq C, Korin J, Fondevila C, Casais P, Rossi A y col. Consenso argentino en gestión efectiva de clínicas de anticoagulación para uso de antagonistas de la vitamina k. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2020;80:1-26.
2. Marlar RA, Clement B, Gausman J. Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy: Issues and Recommendations. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:253-260.
3. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin time for monitoring Unfractionated Heparin. *Pharmacotherapy* 2012;32:546-558.
4. Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG, Harris NS, Johns TE, Zumberg MS, et al. Activated Partial Thromboplastin Time Versus Antifactor Xa Heparin Assay in Monitoring Unfractionated Heparin by Continuous Intravenous Infusion. *Ann Pharmacother* 2011;45:861-868.
5. Rosa C, Burdet J. Monitoreo de la terapia con heparina no fraccionada: el APTT tradicional versus la heparinemia por anti-Xa. *Revista Hematología* 2019;21:86-92.
6. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, Cunningham MT, Giles A, Koepke JA, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:782-98.
7. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK, et col. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:165-186.
8. Rosa C, Burdet J, Rojas Y, Zirpoli M. Comparación del rango terapéutico de heparina obtenido con diferentes protocolos que utilizan muestras ex vivo o muestras de plasma normal adicionadas con heparina in vitro. *Revista Hematología* 2019;21:119-126.
9. Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin and Fondaparinux. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:261-269.
10. Kjaergaard AB, Fuglsang J, Hvas AM. Anti-Xa Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin during Pregnancy: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47:824-842.
11. Ceresetto JM, Tajer C, Duboscq C, Bottaro, Casais P, Korin J y cols. Recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (ACODs) anti Xa y anti IIa. *Medicina (B Aires)* 2022;82:1-55.
12. Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, Hernandez P, Anderson DR, Wells PS, et al. Functional and Exercise Limitations After a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Prospective Cohort Study. *Chest* 2017;151:1058-1068.
13. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
14. Tapson VF, Platt DM, Xia F, Teal SA, de la Orden M, Divers CH, et al. Monitoring for Pulmonary Hyper-

- tension Following Pulmonary Embolism: The INFORM Study. *Am J Med* 2016;129:978-985.e2
15. Teerapuncharoen K, Bag R. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Lung* 2022;200:283-299.
 16. Zhang M, Wang N, Zhai Z, Zhang M, Zhou R, Liu Y, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis* 2018;10:4751-4763.
 17. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49:1601792.
 18. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53:1801887.
 19. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:571-576.
 20. Kerr KM, Elliott CG, Chin K, Benza RL, Channick RN, Davis RD, et al. Results From the United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry: Enrollment Characteristics and 1-Year Follow-up. *Chest* 2021;160:1822-1831.
 21. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115:2153-2158.
 22. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-684.
 23. Ramírez P, Otero R, Barberà JA. Pulmonary chronic thromboembolic disease. *Arch Bronconeumol* 2020;56:314-321.
 24. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:893-900.
 25. Khan F, Tritschler T, Kimpton M, Wells PS, Kearon C, Weitz JI, et al. Long-Term Risk for Major Bleeding During Extended Oral Anticoagulant Therapy for First Unprovoked Venous Thromboembolism. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2021;174:1420-1429.
 26. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:594-622.
 27. Bottaro FJ, Ceresetto JM. Manejo del sangrado en emergencias del paciente anticoagulado. *Caminos Críticos. Revista Fronteras en Medicina* 2024;(03):0197-0202.
 28. Dzik WH, Blajchman MA, Fergusson D, Hameed M, Henry B, Kirkpatrick AW, Korogyi T, Logsetty S, Skeate RC, Stanworth S, MacAdams C, Muirhead B. Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products--Massive transfusion consensus conference 2011: report of the panel. *Crit Care*. 2011;15(6):242.
 29. Contreras M. Final statement from the consensus conference on platelet transfusion. *Transfusion*. 1998;38(8):796-7.
 30. Razzaghi A, Barkun AN. Platelet transfusion threshold in patients with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):482-6.
 31. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, et al. PATCH Investigators. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2605-2613.
 32. Voils SA, Baird B. Systematic review: 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for warfarin reversal: does it matter? *Thromb Res* 2012;130:833-840.
 33. Margraf DJ, Brown SJ, Blue HL, Bezdicek TL, Wolfson J, Chapman SA. Comparison of 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for emergent warfarin reversal: a systematic review and meta-analysis. *BMC Emerg Med* 2022;22:14.
 34. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-3562.
 35. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1

- trial. *Lancet* 2015;386:680-690.
36. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-520.
 37. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-1335.
 38. Carpenter E, Singh D, Dietrich E, Gums J. Andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitor-associated anticoagulation. *Ther Adv Drug Saf* 2019;10:2042098619888133.
 39. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-352.
 40. Schulman S. How I treat recurrent venous thromboembolism in patients receiving anticoagulant therapy. *Blood*. 2017;129:3285-3293.
 41. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:32-67.
 42. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409-415.
 43. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-422.
 44. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, et al. PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1627-1635.

Duración del tratamiento anticoagulante en la ETV

CAPÍTULO 8. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN LA ETV.

Tratamiento extendido. Prevención de ETV con drogas no anticoagulantes.

8.1 Tratamiento primario de la ETV. ¿Cuánto debe durar el tratamiento anticoagulante primario en la ETV?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con ETV sin contraindicaciones para la anticoagulación se recomienda un tratamiento anticoagulante primario mínimo de 3 hasta 6 meses.	I	B
Luego de cumplida esta etapa se recomienda reevaluar el balance entre el riesgo de recurrencia ante la suspensión de la anticoagulación y el riesgo de sangrado de continuar la misma.	I	B
En pacientes con ETV aguda asociada a un factor de riesgo mayor reversible (con desencadenantes) y sin contraindicaciones a la anticoagulación recomendamos 3 meses de anticoagulación.	I	B
En pacientes con ETV asociada a un factor de riesgo menor y sin contraindicaciones a la anticoagulación sugerimos 3 a 6 meses de anticoagulación, con reevaluación luego de cumplido ese plazo.	I	B
En pacientes con ETV aguda sin desencadenantes y sin contraindicaciones a la anticoagulación recomendamos 3 a 6 meses de anticoagulación y continuar con tratamiento extendido, si el balance riesgo de recurrencia y riesgo de sangrado es favorable.	I	A
En pacientes con ETV aguda asociada a un desencadenante crónico o persistente recomendamos 3 a 6 meses de anticoagulación y continuar con tratamiento extendido mientras persistan el/los factores de riesgo y el balance riesgo de recurrencia/sangrado sea favorable.	I	C
En pacientes con ETV recurrente asociada a un factor de riesgo mayor reversible y sin contraindicaciones a la anticoagulación recomendamos 3 meses de anticoagulación.	I	C
En pacientes con ETV recurrente sin desencadenantes recomendamos 3 a 6 meses de anticoagulación y continuar con tratamiento extendido, si el balance riesgo de recurrencia y sangrado es favorable.	I	C

La duración del tratamiento de la ETV dependerá de la evaluación del balance riesgo/beneficio de la terapia anticoagulante en cada paciente (Figura 1). En el capítulo 4: Estratificación de riesgos, se desarrollan las estrategias para definir los riesgos de recurrencia de la ETV, luego de suspender la anticoagulación, y de sangrado durante el tratamiento anticoagulante. Es necesario un mínimo de 3 meses de tratamiento en las TVP proximales y/o TEP para resolver total o parcialmente el trombo agudo, recanalizar la circulación comprometida y disminuir el riesgo de recurrencias. Los tratamientos más cortos se asocian con mayor recurrencia de ETV⁽¹⁻³⁾.

En aquellos pacientes con ETV provocada por un factor de riesgo transitorio, la desaparición de dicho factor desencadenante se asocia con un bajo riesgo de recurrencia luego de suspender la anticoagulación (cercana a 3% a 5 años con factores transitorios quirúrgicos y 15% a 5 años con factores transitorios clínicos)⁽⁴⁾. En estos casos se recomienda cumplir el tratamiento primario de anticoagulación con un mínimo de 3 y hasta 6 meses, sobre tratamientos más cortos o más prolongados⁽¹⁾. La extensión del tratamiento anticoagulante en estos pacientes puede asociarse con

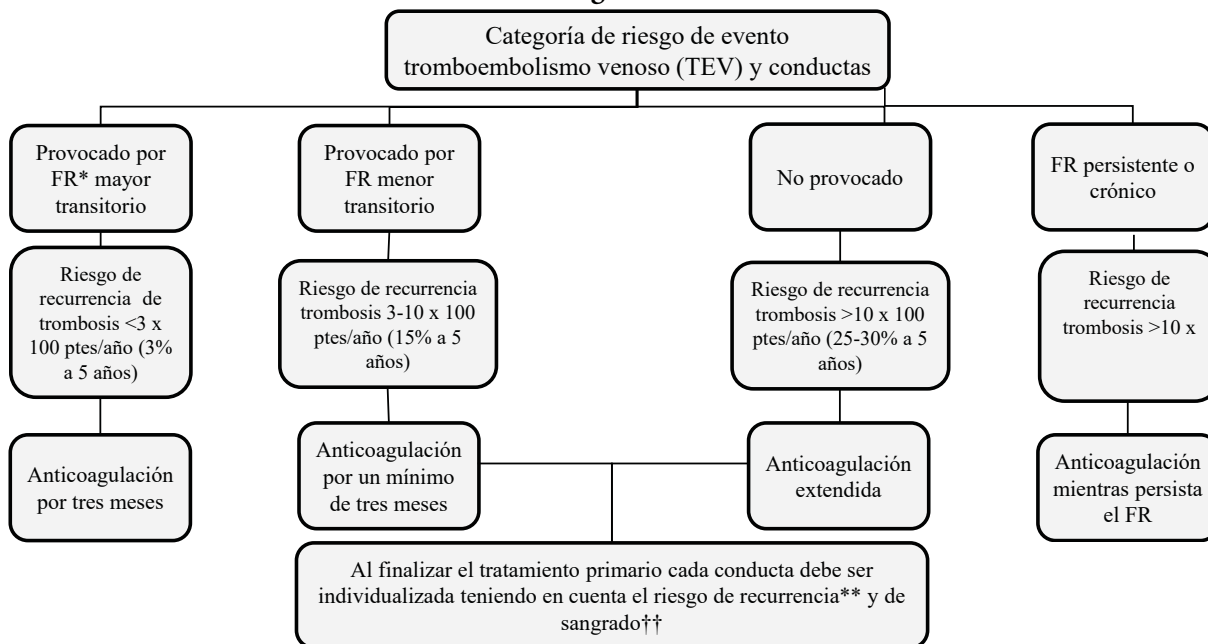
mayor riesgo de sangrado que de recurrencia de ETV. Los estudios que compararon tratamiento primario de 3 a 6 meses con tiempos más prolongados mostraron que estos últimos se asociaron con una reducción significativa en el riesgo de recurrencia de ETV y con un incremento significativo en los sangrados^(2,3,5-7). Considerando que el riesgo de recurrencia luego del tratamiento primario de 3 a 6 meses de anticoagulación en pacientes con ETV con desencadenantes transitorios es baja, en la actualidad se acepta que la duración de este debe ser de un mínimo de 3 hasta 6 meses, y la extensión (sin fecha establecida de finalización) queda reservada para pacientes con mayor riesgo de recurrencia luego de suspender la anticoagulación sin alto riesgo de sangrado. Es decir, la prolongación de la anticoagulación por más de 6 meses queda reservada para aquellos casos en los que el riesgo de sangrado bajo anticoagulación no supere el riesgo de recurrencia luego de la suspensión del tratamiento.

Después del tratamiento de la fase primaria se requiere una nueva evaluación para definir el potencial beneficio del tratamiento extendido, mientras que la selección del esquema terapéutico (droga y

dos) debe ser personalizada y discutida en forma multidisciplinaria. En los casos de trombosis no provocadas o asociadas a factores de riesgo menores

se debe evaluar continuar con tratamiento extendido, con dosis anticoagulantes plenas o las dosis reducidas aprobadas de ACOD.

Figura 1.



* FR= Factor de riesgo. Véanse clasificación y definiciones de factores de riesgo en el capítulo 2, Tabla 1.

**Los pacientes pueden tener > 1 factor de riesgo transitorio o combinado con otros factores persistentes, trombofilias, edad avanzada, sexo masculino, etc. por lo que se sugiere el criterio clínico multidisciplinario para individualizar las conductas.

††Para la estratificación del riesgo de sangrado se sugiere utilizar alguno de los puntajes validados, tanto al momento del diagnóstico como en el seguimiento.

8.2 Tratamiento extendido o secundario: ACOD y AVK, dosis convencional y dosis bajas. ¿En qué casos se debe indicar un tratamiento extendido, con qué drogas y en qué dosis?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda tratamiento extendido en pacientes con ETV sin desencadenantes y balance riesgo de recurrencia/sangrado favorable.	I	A
Se recomienda tratamiento extendido en pacientes con desencadenantes persistentes o crónicos mientras persistan el/los factores de riesgo y el balance riesgo de recurrencia/sangrado sea favorable.	IIa	C
Se recomienda tratamiento extendido en pacientes con ETV recurrente sin desencadenantes y balance de recurrencia/sangrado sea favorable.	I	C
Se recomienda valorar de manera individualizada la selección del tratamiento extendido entre las opciones probadas: AVK (RIN 2 a 3), dabigatrán (150 mg c/12 h), rivaroxabán (20 o 10 mg/d), apixabán (5 o 2,5 mg c/ 12 h) o edoxabán (60 mg/d).	I	A
Pueden considerarse para tratamiento extendido luego de 6 meses de tratamiento anticoagulante primario rivaroxabán o apixabán en dosis inferiores a las convencionales en pacientes sin cáncer, sin trombofilia, sin sobrepeso, sin trombosis recurrente y con mayor riesgo de sangrado.	Ia	B
En pacientes con riesgo de recurrencia que no recibirán tratamiento anticoagulante puede indicarse aspirina 100 mg/d en prevención secundaria de ETV.	IIa	B

El tratamiento extendido o de prevención secundaria de la ETV consiste en continuar con anticoagulación de manera indefinida (sin fecha estipulada de finalización) luego de cumplido el tratamiento primario. La ETV sin desencadenantes presenta una tasa de recurrencia cercana a 25-30% a 5 años, mientras que con desencadenantes persistentes o permanentes es mayor de 30% a 5 años. La evidencia que proviene de metanálisis de ensayos aleatorizados, principalmente desarrollados en pacientes con ETV sin desencadenantes, muestra que la prolongación del tratamiento anticoagulante en este grupo se asocia a una reducción de la recurrencia de ETV mientras dure el tratamiento anticoagulante, y que este beneficio supera el exceso de riesgo de sangrado⁽²⁾. Después de suspender la anticoagulación, las recurrencias ocurren en similar proporción, independientemente de la duración del tratamiento anticoagulante. Por tal razón, en estos pacientes se recomienda cumplir el tratamiento primario de 3 a 6 meses y continuar con tratamiento extendido (sin fecha de finalización). El riesgo de recurrencia luego de la suspensión de la anticoagulación suele superar el riesgo de hemorragia, salvo que presenten alto riesgo de sangrado.

A su vez, existen variables que pueden definir un mayor o menor riesgo de recaída en pacientes con ETV sin desencadenantes. La evaluación de estas, en determinados casos, puede colaborar en la toma de decisiones acerca de la implementación del tratamiento extendido. (Véase en capítulo 4, Riesgo de recurrencia en la ETV).

8.2.1 Opciones de tratamiento extendido

El tratamiento extendido con AVK luego del tratamiento primario, en comparación con el placebo, se asoció con una reducción significativa en la recurrencia tromboembólica cercana al 85-90%, mientras se mantuvo el tratamiento anticoagulante y con un incremento significativo en los sangrados por 5 veces, con beneficio clínico neto a favor de mantener la anticoagulación⁽⁸⁻¹¹⁾.

Si bien el tratamiento extendido con AVK con un objetivo de RIN de baja intensidad (1,5 a 2) presentó menor recurrencia de ETV que el placebo, posee claramente mayor recurrencia de ETV e igual proporción de sangrados que con un objetivo de RIN entre 2 y 3⁽¹²⁻¹⁴⁾.

También se han evaluado los ACOD en el tratamiento extendido de la ETV. La extensión del tratamiento

con rivaroxabán 20 mg/día durante 6 a 12 meses luego de cumplir el tratamiento primario de 6 a 12 meses en pacientes con ETV (73% de pacientes sin desencadenantes) se asoció con una disminución de las recurrencias cercana a 80% y un incremento de 5 veces en los sangrados mayores y no mayores clínicamente relevantes en comparación con el placebo, con beneficio clínico neto favorable a rivaroxabán⁽¹⁵⁾. En pacientes con ETV con desencadenantes y sin ellos después de cumplir el tratamiento primario, el tratamiento extendido durante 12 meses con 10 mg/día de rivaroxabán presentó similar tasa de recurrencia tromboembólica que la dosis de 20 mg/día, y menor que la de aspirina 100 mg/día, con similar proporción de sangrados mayores en los tres grupos⁽¹⁶⁾.

Después de 3 a 12 meses de tratamiento anticoagulante primario, el tratamiento extendido con dabigatrán 150 mg cada 12 horas fue comparado con AVK, cumpliendo el criterio de no inferioridad en el punto final primario de recurrencia tromboembólica, sin diferencias significativas en los sangrados mayores⁽¹⁷⁾. En la comparación con el placebo, dabigatrán presentó una reducción significativa en la recurrencia de ETV con una baja proporción de sangrados mayores, pero con más sangrados mayores o clínicamente relevantes.

En pacientes con ETV sin desencadenantes, tras 6 a 12 meses de tratamiento primario, el tratamiento extendido con apixabán 2,5 mg cada 12 horas durante un año redujo el punto final primario combinado de recurrencia tromboembólica y muerte sin incremento en los sangrados mayores en comparación con el placebo, y no presentó diferencias en el mismo punto final primario y en sangrados mayores con la dosis de 5 mg cada 12 horas⁽¹⁸⁾. Un análisis *post-hoc* del estudio Hokusai-VTE mostró que entre los meses 3 y 12 de anticoagulación después de una ETV, edoxabán presentó similar proporción de recurrencia tromboembólica que la warfarina con menor proporción de sangrados mayores⁽¹⁹⁾. Varios metanálisis compararon el tratamiento extendido entre ACOD en altas y bajas dosis, AVK, aspirina y placebo^(8,20,21). El tratamiento extendido con AVK y con ACOD se asoció con una reducción significativa en la recurrencia tromboembólica y con una reducción de la mortalidad total con ACOD, en comparación con placebo, y con un incremento en el sangrado mayor y clínicamente relevante, probablemente más frecuente con AVK que

con ACOD. Las dosis bajas de rivaroxabán y apixabán mostraron igual efectividad que las dosis convencionales con una tendencia a menor sangrado.

8.3 Prevención secundaria con otros fármacos: aspirina, estatinas, inhibidores PCSK9, inhibidores SGLT2 y fármacos veno-activos. ¿Qué fármacos pueden reducir las recurrencias de ETV una vez finalizada la anticoagulación?

Diferentes estudios observacionales han encontrado asociación entre factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales y la ETV (aunque menor relación que con la enfermedad tromboembólica arterial), así como entre la ETV (particularmente la no provocada) y eventos cardiovasculares mayores⁽²²⁻²⁴⁾. Contemplando esta asociación, y considerando los potenciales mecanismos en común entre ambas entidades clínicas (inflamación, disfunción endotelial, activación plaquetaria), se analizó el efecto de algunos fármacos (aspirina [AAS], estatinas, inhibidores PCSK9 e inhibidores SGLT2) utilizados para la prevención de eventos cardiovasculares mayores en la reducción de ETV.

8.3.1 Aspirina en prevención secundaria de ETV:

Dos estudios aleatorizados y un metanálisis de ambos demostraron que el uso de AAS luego de completado el tratamiento anticoagulante de una ETV sin desencadenantes redujo la recurrencia de ETV (HR 0,68; IC 95%: 0,51-0,90; p = 0,007) en menor proporción que el tratamiento anticoagulante extendido, sin incremento del sangrado^(25,26).

8.3.2 Estatinas en prevención secundaria de ETV:

Dos estudios aleatorizados con estatinas en prevención cardiovascular primaria y un metanálisis que incluyó también estudios observacionales mostraron que las estatinas se asocian con menor desarrollo de ETV⁽²⁷⁻³⁰⁾. Algunos estudios sugieren que las estatinas podrían disminuir el síndrome postrombótico (SPT)⁽³¹⁻³²⁾. Un pequeño estudio aleatorizado no pudo demostrar disminución en la recurrencia de

ETV con estatinas. Sin embargo, un metanálisis de estudios observacionales mostró una reducción significativa en la recurrencia tromboembólica asociada al uso de estos hipolipemiantes⁽³³⁻³⁴⁾. En resumen, la evidencia actualmente disponible sugiere que las estatinas podrían reducir el riesgo y la recurrencia de ETV. Son necesarios estudios con un diseño adecuado para definir la real utilidad de las estatinas en la reducción de la recurrencia tromboembólica.

8.3.3 Inhibidores de PCSK9 en prevención de ETV:

Un metanálisis mostró que el uso de inhibidores PCSK9 en prevención cardiovascular secundaria se asoció con una disminución del desarrollo de ETV. Esta reducción estuvo más asociada con el descenso de Lp(a) que con el de LDL. Si bien los efectos pleiotrópicos de las estatinas podrían explicar la reducción del riesgo de ETV, también es posible que la reducción de lípidos plasmáticos sea responsable de este efecto⁽³⁵⁻³⁶⁾. Si bien no contamos con evidencia que avale el uso de inhibidores PCSK9 en la prevención secundaria de ETV, al igual que las estatinas, constituye una línea de investigación atractiva.

8.3.4 Hipoglucemiantes y ETV: Metformina:

un metanálisis halló reducción de ETV en pacientes diabéticos tratados con metformina. Sin embargo, la evidencia es insuficiente para su indicación⁽³⁷⁾. Inhibidores SGLT2: varios estudios evaluaron el efecto de estos fármacos en el desarrollo de ETV con resultados discordantes. La evidencia actual no demostró una clara asociación entre los inhibidores SGLT2 y la reducción del riesgo de ETV en pacientes con diabetes tipo 2⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

8.3.5 Fármacos veno-activos:

La evidencia sobre el efecto de rutósidos, diosmina y fracción flavonoide micronizada y purificada en la reducción del SPT es limitada y de baja calidad⁽⁴¹⁻⁴³⁾. La evidencia actual es insuficiente como para realizar una recomendación para su uso.

Bibliografía

1. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, Kovacs MJ, Wells P, Julian JA et al. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost* 2004;2:743-749.
2. Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA* 2005;294:706-715.
3. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;24:342:d3036.
4. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor. *Arch Intern Med* 2010;170:1710-1716.
5. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000; 247:553-562.
6. Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD001367.
7. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:l4363.
8. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5133.
9. Wang W, Su Y, Wu C, Sun Y, Dai N, Chen W, et al. Optimal duration of Vitamin K antagonists anticoagulant therapy after venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:53.
10. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jengo P, Duhamel E, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:31-40.
11. Couturaud F, Pernod G, Presles E, Duhamel E, Jengo P, Provost K, et al. Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. *Haematologica* 2019;104:1493-1501.
12. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-639.
13. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-1434.
14. Jiang R, Shi Y, Zhang R, Pudasain B, Wang L, Zhao QH, et al. Comparative efficacy and safety of low-intensity warfarin therapy in preventing unprovoked recurrent venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018;12:2170-2177.
15. Buller HR. Once-Daily Oral Rivaroxaban Versus Placebo in the Long-Term Prevention of Recurrent Symptomatic Venous Thromboembolism. the Einstein-Extension Study. *Blood* 2009;114:LBA-2-LBA-2.
16. Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-22.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-718.
18. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
19. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MP, Grosso MA, Segers A, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol* 2016;3:e228-236.
20. Mai V, Guay CA, Perreault L, Bonnet S, Bertoletti L, Lacasse Y, et al. Extended Anticoagulation for VTE A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2019;155:1199-1216.
21. Vasanthamohan L, Boonyawat K, Chai-Adisaksopha C, Crowther M. Reduced-dose direct oral anticoagulants

- in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2018;16:1288–1295.
22. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism A Meta-Analysis. *Circulation*. 2008;117:93-102.
 23. Lind M, Johansson M, Sjalander A, Johansson L. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in men and women. *Thrombosis Research* 2022;214:82–86.
 24. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism. *JAMA Cardiol* 2019;4:163-173.
 25. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low dose Aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2012;367:1979-1987.
 26. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2012;366:1959-1967.
 27. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-1861.
 28. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol lowering in intermediate risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-2031.
 29. Joseph P, Glynn R, Lonn E, Ramasundarahettige C, Eikelboom J, MacFadyen J, et al. Rosuvastatin for the prevention of venous thromboembolism: a pooled analysis of the HOPE-3 and JUPITER randomized controlled trials. *Cardiovasc Res* 2022;118:897-903.
 30. Kunutsor S, Seidu S, Khunt K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2017;4:e83-e93.
 31. San Norberto EM, Gastambide MV, Taylor JH, García-Saiz I, Vaquero C. Effects of rosuvastatin as an adjuvant treatment for deep vein thrombosis. *Vasa* 2016;45:133-140.
 32. Cucuruz B, Kopp R, Pfister K, Noppeney J, Tripal K, Korff T y col. Risk and protective factors for post-thrombotic syndrome after deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8:390-395.
 33. Delluc A, Ghanima W, Kovacs MJ, Shivakumar S, Kahn SR, Sandset PM, et al. Statins for venous event reduction in patients with venous thromboembolism: A multicenter randomized controlled pilot trial assessing feasibility. *J Thromb Haemost* 2022;20:126-132.
 34. Li R, Yuan M, Yu S, Fu W, Yu W, Ling S, et al. Effect of statins on the risk of recurrent venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2021;165:10541.
 35. Marston N, Gurmu Y, Melloni G, Bonaca M, Gencer B, Sever P, et al. The Effect of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Inhibition on the Risk of Venous thromboembolism. *Circulation* 2020;141:1600-1607.
 36. Wang H, Wang Q, Wang J, Guo C, Kleiman K, Meng H, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) Deficiencis Protective Against Venous Thrombosis in Mice. *Sci Rep* 2017;7:14360.
 37. Alqahtani S, Mahzari M. Protective Effect of Metformin on Venous Thrombosis in Diabetic Patients: Findings From a Systematic Review. *J Endocri Metab* 2022;12:161-167.
 38. Schmedt N, Enders D, Walker J, Garbe E, Douros A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and the risk of venous thromboembolism in patients with type 2 diabetes: a cohort study. *Am J Med* 2021;134:606-613.
 39. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365.
 40. Wang A, Yang K, Wang T, Zhang N, Tang H, Feng X. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on risk of venous thromboembolism in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36:e3174.
 41. Morling JR, Broderick C, Yeoh SE, Kolbach DN. Rutosides for treatment of post-thrombotic syndrome, Cochrane Database Syst Rev 2018;11:CD005625.
 42. Schastlivtsev I, Lobastov K, Barinov V, Kanzafarova. Diosmin 600 in adjunction to rivaroxaban reduces the risk of the post.thrombotic syndrome after femoropopliteal deep vein thrombosis: the results of thr RIDILOTT DVT study. *Int Angiol* 2020;39:361-371.
 43. Lobastov K, Schastlivtsev I, Barinov K. Use of micronized purified flavonoid fraction together with rivaroxaban improves clinical and ultrasound outcomes in femoropopliteal venous thrombosis: results of a pilot clinical trial. *Adv Ther* 2019;36:72-85.

Poblaciones especiales

CAPÍTULO 9. POBLACIONES ESPECIALES

9.1 Tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer: El cáncer incrementa 6 veces el riesgo de ETV. Aproximadamente un 20% de las ETV se presentan en pacientes con enfermedades oncológicas. El riesgo de ETV asociado al cáncer depende de factores relacionados con el tipo de tumor (cáncer de pulmón, gástrico, páncreas y sistema nervioso central son los más relacionados con ETV), su estadio y con el tratamiento oncológico recibido. En pacien-

tes con cáncer, la presencia de ETV duplica el riesgo de mortalidad⁽¹⁾. Los pacientes con cáncer presentan una elevada tasa de recidiva de ETV después de la suspensión del tratamiento anticoagulante y mayor riesgo de sangrado debido a las complicaciones de la enfermedad y del tratamiento (plaquetopenia, procedimientos invasivos diagnósticos y quirúrgicos). Esto los convierte en una población particular con un tratamiento diferente⁽²⁻⁷⁾.

9.1.1 ¿Qué tratamiento anticoagulante deben recibir los pacientes con ETV y cáncer?

9.1.1.1 Tratamiento inicial

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con cáncer activo y ETV, durante la etapa inicial del tratamiento se recomienda HBPM, fondaparinux, HNF o ACOD anti-Xa (rivaroxabán o apixabán, en dosis de inicio).*	I	B

*Véase ¿Cuándo NO usar ACOD en trombosis y cáncer?

En esta etapa, las opciones de tratamiento parenteral son HBPM, HNF, fondaparinux y la opción para el tratamiento oral son los ACOD anti-Xa (rivaroxabán o apixabán). (Tabla 1) Las opciones terapéuticas en esta etapa inicial dependen de varios factores: el esquema de anticoagulación que se utilizará en la etapa de tratamiento primario, las condiciones clínicas, si el paciente se encuentra hospitalizado, las interacciones farmacológicas con los tratamientos oncológicos, la gravedad del evento tromboembólico y los factores relacionados con un mayor riesgo de sangrado.

Los anticoagulantes parenterales como HBPM, fondaparinux o HNF intravenosa, en la etapa inicial, son opciones para pacientes internados. Un meta-análisis comparó los tres fármacos en esta etapa en pacientes con cáncer y no encontró diferencias significativas entre ellas en mortalidad, recurrencia de ETV y sangrado mayor⁽²⁾. La HNF está recomendada en etapa aguda para aquellos pacientes que re-

quieran procedimientos invasivos, a fin de facilitar el manejo y la suspensión rápida de la anticoagulación y para pacientes con fallo renal⁽³⁾. Rivaroxabán y apixabán pueden utilizarse en dosis altas durante esta etapa, en pacientes que continuarán con ellos en la etapa de tratamiento primario. No se desarrollaron estudios aleatorizados que comparen antitrombóticos directos como el dabigatrán contra HBPM en pacientes exclusivamente con cáncer, por lo que no se recomienda su uso. El edoxabán, a diferencia de los otros anti-Xa, debe recibir siempre un anticoagulante parenteral durante la primera semana del tratamiento. Si bien en pacientes con cáncer el tratamiento primario con AVK no es la primera opción, en algunas circunstancias podría contemplarse su uso como en el tratamiento alejado después de 6 meses de anticoagulación, en pacientes con bajo riesgo trombótico persistente sin acceso a otros anticoagulantes.

Tabla 1. Opciones terapéuticas en ETV y cáncer

Tratamiento inicial		
	Fármaco	Dosis
Heparinas y derivados	Enoxaparina	1 mg/kg subcutánea (SC) cada 12 h
	Heparina no fraccionada IV	80 UI/kg IV en bolo, seguido de 18 UI/kg/h IV en dosis ajustada a aPTT
	Fondaparinux	5 a 10 mg SC por día
ACOD anti-Xa	Rivaroxabán	15 mg cada 12 h durante 3 semanas
	Apixabán	10 mg cada 12 h durante 7 días
Tratamiento primario		
ACOD anti-Xa	Rivaroxabán	20 mg por día
	Apixabán	5 mg cada 12 h
	Edoxabán	60 mg por día
Heparinas	Enoxaparina	1 mg/kg SC cada 12 h o 1,5 mg/kg s.c. por día
AVK	Acenocumarol	Dosis ajustada: RIN 2 a 3
	Warfarina	Dosis ajustada: RIN 2 a 3
Tratamiento extendido		
HBPM	Enoxaparina	1 mg/kg SC cada 12 h o 1,5 mg/kg SC por día
ACOD anti-Xa	Rivaroxabán	20 mg por día
	Apixabán	5 mg cada 12 h
	Edoxabán	60 mg por día
AVK	Acenocumarol	Dosis ajustada: RIN 2 a 3
	Warfarina	Dosis ajustada: RIN 2 a 3

9.1.1.2 Tratamiento primario

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con cáncer activo y ETV se recomienda tratamiento anticoagulante con ACOD (apixabán, rivaroxabán o edoxabán), HBPM o AVK.	I	B
Se sugiere utilizar HBPM o ACOD en lugar de los AVK.	I	B
Se sugiere ACOD (apixabán, rivaroxabán o edoxabán) en lugar de las HBPM en pacientes con bajo riesgo de sangrado.	IIa	A
En pacientes con riesgo mayor de sangrado, y aquellos con patología oncológica del tracto gastrointestinal o urogenital, la HBPM puede ser una opción con menor riesgo de sangrados que los ACOD.	IIb	B

Tratamiento primario con HBPM o AVK en ETV y cáncer: Numerosos estudios aleatorizados, reunidos en varios metanálisis compararon HBPM con AVK en el tratamiento primario de la ETV en pacientes con cáncer⁽³⁻⁶⁾. El tratamiento con HBPM durante esta etapa se asoció con una reducción significativa en la recurrencia tromboembólica de entre 30 a 40%, sin incremento de sangrados mayores y sin diferencias en la mortalidad. Esta diferencia determinó que las guías de tratamiento de ETV recomienden el uso de HBPM en lugar de los AVK para el tratamiento del paciente con cáncer y trombosis venosa⁽⁷⁻¹²⁾.

Tratamiento primario con ACOD o AVK en ETV y cáncer: Los estudios aleatorizados que compararon directamente ACOD con AVK en ETV (RECOVER I y II, EINSTEIN, AMPLIFY y Hokusai) incluyeron un bajo porcentaje de pacientes con cáncer y estuvieron sesgados por la gravedad del cáncer y tipo de

tratamiento. En el subgrupo de pacientes con cáncer, los ACOD se asociaron con una reducción en la recurrencia de ETV sin incremento del sangrado mayor y sin diferencia en la mortalidad^(5,6).

Tratamiento primario con ACOD o HBPM en ETV y cáncer: Cuatro ensayos clínicos compararon un ACOD con HBPM en pacientes con cáncer activo y ETV. El estudio piloto SELECT-D comparó rivaroxabán con HBPM en 406 pacientes con TVP proximal y/o TEP sintomático o incidental y cáncer debido a tumores sólidos, con un diseño aleatorizado, abierto y multicéntrico⁽¹³⁾. El grupo rivaroxabán recibió 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg/día, y el grupo HBPM recibió dalteparina, en ambos casos durante 6 meses. El grupo rivaroxabán presentó menos recurrencia tromboembólica, con un incremento estadísticamente no significativo en los sangrados mayores y significativo

en los sangrados no mayores clínicamente relevantes. En su mayoría los sangrados fueron gastrointestinales. No existió diferencia de mortalidad entre grupos.

El *Hokusai-VTE Cancer trial*, comparó edoxabán (60 mg diarios precedido por al menos 5 días de HBPM) con HBPM (dalteparina) en 1050 pacientes con cáncer sintomático o incidental, con un diseño abierto de no inferioridad⁽¹⁴⁾. El punto final primario combinado de recurrencia tromboembólica o sangrado mayor a 12 meses ocurrió en el 12,8% de los pacientes del grupo edoxabán y en el 13,5% del grupo dalteparina, cumpliendo el criterio de no inferioridad. Edoxabán presentó menos recurrencia tromboembólica, aunque sin diferencias significativas, con un incremento significativo de sangrado mayor, debido a sangrado digestivo en pacientes con cáncer gastrointestinal.

El estudio ADAM, aleatorizó 300 pacientes con cáncer y ETV a recibir apixabán o HBPM (dalteparina) durante 6 meses⁽¹⁵⁾. El punto final primario de sangrado mayor ocurrió en 2 pacientes en el grupo HBPM y en 0 pacientes en el grupo apixabán. La recurrencia tromboembólica fue menor para apixabán (0,7% vs. 6,3%; $p = 0,028$). Posteriormente, el estudio CARAVAGGIO, aleatorizó 1170 pacientes con cáncer y ETV a recibir apixabán 10 mg cada 12 horas durante 7 días seguido de 5 mg cada 12 horas o HBPM (dalteparina) durante seis meses, con un diseño abierto de no inferioridad. El punto final primario, recurrencia de ETV, fue similar en ambos grupos, cumpliendo el criterio de no inferioridad establecido⁽¹⁶⁾. No hubo diferencias significativas en los sangrados mayores entre grupos.

Un ensayo abierto de no inferioridad aleatorizó 671 pacientes con cáncer y ETV a recibir 6 meses de ACOD (58% recibió apixabán, 37% rivaroxabán, 3% dabigatrán y 2% edoxabán) o HBPM (90% enoxaparina, 7,5% fondaparinux y 2,5% dalteparina)⁽¹⁷⁾. No se encontraron diferencias en el punto final primario de recurrencia de ETV que ocurrió en el 6,1% del grupo ACOD y 8,8% del grupo HBPM, sin diferencias en sangrado mayor.

Un metanálisis evaluó el beneficio clínico neto de los estudios que compararon ACOD con HBPM en

pacientes con cáncer y verificó que los ACOD mostraron un beneficio clínico neto significativo en el punto final combinado de tromboembolismo recurrente fatal y no fatal y sangrado mayor⁽¹⁸⁾. Otros dos metanálisis mostraron que los ACOD se asociaron con menor recurrencia tromboembólica que la HBPM, sin diferencia significativa en los sangrados mayores, con un incremento estadísticamente significativo en los sangrados clínicamente relevantes mayores y no mayores en uno de ellos y sin diferencias en el otro. Sin embargo, el subgrupo de pacientes con neoplasias gastrointestinales y genitourinarias presentaron mayor sangrado con ACOD^(6,19).

9.1.1.2.1 ¿Cuándo NO usar ACOD en trombosis y cáncer? Existe una serie de circunstancias descritas en numerosas guías de práctica clínica donde se sugiere no utilizar ACOD, las cuales podemos agrupar bajo el acrónimo CLOT⁽⁷⁻¹²⁾:

- “Consentimiento” y posibilidades del paciente: debemos evaluar con el paciente las alternativas de uso entre los diferentes anticoagulantes, su costo y cobertura de salud, disponibilidad de tratamiento, adherencia y tolerancia individualizada.
- “Labilidad” por el riesgo de sangrado: no se recomiendan ACOD en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, plaquetopenia $< 50\ 000/\text{mm}^3$, peso $< 50\ \text{kg}$, caquexia o mal estado general, mucositis con riesgo de sangrado digestivo, o medicación que interfiera con los ACOD; en estos casos, las HBPM pueden ser una mejor opción.
- “Origen” del tumor: ante la presencia de ciertos tumores, puede ser no recomendable el uso de ACOD por su alto riesgo de sangrado, como un tumor primario del SNC o metástasis cerebrales, leucemia aguda, tumor activo en estómago o esófago y cáncer de urotelio.
- “Tamaño” del trombo. En pacientes que tienen alta carga trombótica como TEP masivo/submasivo o TVP bilateral y con compromiso circulatorio, es más recomendable el uso de HNF sobre ACOD, por su efecto anticoagulante inmediato, y por la eventual necesidad de terapia fibrinolítica o tratamientos invasivos.

9.1.1.3 ¿Cuánto tiempo de anticoagulación deben recibir los pacientes con ETV y cáncer? ¿Qué pacientes deben recibir tratamiento extendido?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con cáncer activo y ETV se recomienda un tratamiento anticoagulante primario de 3 a 6 meses.	I	B
Después de cumplido el tratamiento primario, se recomienda continuar con tratamiento extendido, sin fecha estipulada de finalización, en pacientes con riesgo aumentado de recaída o que continúen con tratamiento oncológico o con cáncer activo y sin riesgo elevado de sangrado.	IIa	B
Se recomienda evaluación periódica del riesgo de recidiva y sangrado.	I	C

Duración del tratamiento: Hasta la actualidad no contamos con estudios aleatorizados que comparen diferentes tiempos de tratamiento en pacientes con cáncer, como tampoco que hayan evaluado el beneficio del tratamiento extendido en estos pacientes. La duración de 3 a 6 meses surge de estudios de ETV en la población general, pero en pacientes con cáncer el riesgo de recaída continúa siendo elevado en presencia de enfermedad oncológica activa. Un metanálisis mostró una proporción de recurrencia de ETV a 6 y 12 meses del diagnóstico de ETV de entre 1,1 y 12% en pacientes que continuaron con anticoagulación, y entre 13 y 15% en pacientes que suspendieron con máximo riesgo del grupo con enfermedad activa y sin anticoagulación⁽²⁰⁾. La proporción de recurrencia tromboembólica y sangrado bajo anticoagulación es mayor en los primeros 6 meses que en los subsiguientes. La recurrencia en pacientes sin TVP residual que suspendieron la anticoagulación osciló entre 0 y 1,9%. La proporción de sangrado mayor osciló entre 1,1 y 4,3% en pacientes que continuaron anticoagulación y entre 0 y 1,1% en aquellos sin anticoagulación. En el estudio SELECT-D, en pacientes con cáncer y ETV tras recibir 6 meses de tratamiento con rivaroxabán o HBPM, 92 pacientes fueron aleatorizados a 6 meses adicionales de rivaroxabán 20 mg/d o placebo⁽²¹⁾. El grupo rivaroxabán presentó menos

recurrencia, pero sin diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido a bajo poder estadístico, y un incremento en los sangrados mayores y clínicamente relevantes, sin diferencias en la mortalidad. Algunos estudios mostraron que la presencia de TVP residual y la persistencia de dímero-D elevado tras la suspensión del tratamiento anticoagulante son predictores de mayor recurrencia después de suspender la anticoagulación en pacientes con cáncer^(22,23). Luego de cumplido el tratamiento primario de 3 a 6 meses, la decisión de continuar con tratamiento extendido surgirá del balance entre el riesgo de recaída de ETV y el riesgo de sangrado. La enfermedad metastásica, el tipo de cáncer, el pronóstico oncológico, la necesidad de tratamiento antineoplásico persistente, la presencia de TVP residual, un valor elevado de dímero-D al mes de finalizar la anticoagulación, el riesgo de sangrado y las preferencias del paciente deben ser ponderados para la toma de la decisión. Sin embargo, la recomendación actual, en la medida en que no haya riesgo alto de sangrado, es mantener el tratamiento anticoagulante si existe enfermedad oncológica activa o tratamiento de sostén antitumoral⁽⁷⁻¹²⁾. En pacientes con ETV y cáncer, las dosis reducidas de ACOD no fueron probadas en estudios aleatorizados. En caso de utilizar ACOD en tratamiento extendido deben mantenerse las dosis habituales para ETV.

9.1.2 Manejo de las recurrencias en pacientes con cáncer bajo tratamiento anticoagulante.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En caso de recurrencia durante el tratamiento con AVK con un buen tiempo en rango terapéutico, se sugiere rotar el tratamiento a HBPM, siempre que no existan contraindicaciones como insuficiencia renal avanzada.	I	C
En caso de recurrencia durante el tratamiento con dosis adecuada de HBPM se sugiere aumentar un 25% la dosis de HBPM. Si recibía una dosis menor de HBPM (como 1,5 mg/kg día de enoxaparina), debería continuar con 1 mg/kg cada 12 horas.	Iib	C
En caso de recurrencia durante el tratamiento con dosis adecuada de ACOD, se sugiere rotar a HBPM en dosis plena.	Iib	C
Considerar FVCI en situaciones extremas cuando esté contraindicada la anticoagulación. Evaluar cada caso individualmente en otros contextos complejos.	Iib	C

Las recurrencias de ETV en pacientes con cáncer son más frecuentes que en aquellos sin enfermedad oncológica y se asocian a un incremento en la mortalidad⁽²⁴⁾. El puntaje (score) de Ottawa fue desarrollado para predecir el riesgo de recurrencia durante los primeros 6 meses de anticoagulación en pacientes con cáncer y ETV, pero su validación externa no fue satisfactoria⁽²⁵⁾.

Ante una recaída o progresión de ETV bajo tratamiento anticoagulante en el paciente con cáncer, al igual que en todo paciente con una recaída, se debe indagar exhaustivamente para descartar que la evolución desfavorable se deba a una inadecuada adherencia al tratamiento, dosis insuficientes, nuevas interacciones farmacológicas, o suspensiones transitorias de la anticoagulación por procedimientos relacionados con la patología oncológica o por sangrados. En estos casos, la terapéutica se deberá ajustar a la situación particular.

Pocos estudios evaluaron el manejo de la recurrencia en estos pacientes, bajo tratamiento anticoagulan-

te adecuado⁽²⁶⁻²⁸⁾. Ante lo heterogéneas que fueron las conductas adoptadas y la ausencia de un grupo control, no es posible definir estrategias terapéuticas soportadas por evidencia científica sólida.

En relación con la colocación de filtros de VCI en la ETV asociada al cáncer, la información es limitada, sin un claro beneficio en pacientes que se encuentran bajo anticoagulación y un potencial riesgo de trombosis luego de su suspensión^(29,30).

9.2 Tratamiento de la ETV en pacientes con insuficiencia renal crónica

9.2.1 ¿Qué tratamiento anticoagulante deben recibir los pacientes con insuficiencia renal crónica y enfermedad tromboembólica venosa?

La insuficiencia renal crónica (IRC) puede clasificarse acorde con el deterioro de la función estimado por el aclaramiento (*clearance*) de creatinina (Clcr) en: deterioro moderado (Clcr entre 30 y 50 mL/minuto), grave (Clcr entre 15 y 30 mL/minuto) y terminal (Clcr menor de 15 mL/min).

9.2.1.1 Anticoagulación parenteral para la ETV en la insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal terminal

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En IRC grave, se recomienda la HNF o HBPM en dosis reducidas con monitorización de niveles de actividad anti-Xa.	Iia	B
En IRC terminal, en la fase de manejo inicial de la ETV, la HNF es probablemente la opción más segura.	Iia	B

La evidencia científica respecto de la seguridad y eficacia del tratamiento anticoagulante en la IRC es limitada, en particular en la insuficiencia renal terminal (IRT). Asimismo, no existen escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico suficientemente validadas en esta población. Para el tratamiento inicial de la ETV deben preferirse anticoagulantes que no tengan aclaramiento renal. Las HBPM en dosis habituales y el fondaparinux están contraindicados en pacientes con IRC grave.

La HNF se considera más segura para la IRC especialmente en la IRT debido a su depuración re-

ticuloendotelial, aunque también tiene eliminación renal en la fase saturable⁽³¹⁾. La HNF requiere monitorización mediante el APTT y tiene una vida media corta de 4 horas.

Las HBPM dependen de la depuración renal, requieren ajustes de dosis de al menos un 50% de la dosis habitual con eventual necesidad de monitorización de niveles de anti-Xa. Asimismo, en caso de sangrado debe tenerse presente que la enoxaparina tiene una vida media más prolongada (12 horas) y solo puede ser parcialmente revertida por la protamina⁽³²⁾.

9.2.1.2 Anticoagulantes orales para la ETV en la IRC moderada a grave

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En la IRC leve se sugiere manejo habitual de tratamiento anticoagulante.	I	A
En IRC moderada, considerar dosis reducidas solo con edoxabán para el tratamiento de la ETV.	IIa	B
En pacientes con IRT que se encuentran o no en diálisis se sugiere utilizar AVK con ajuste de RIN.	IIa	B
En pacientes con IRT en diálisis podría considerarse el uso de apixabán en casos muy seleccionados con medición de actividad anti-Xa para eventual ajuste de dosis.	IIb	C

Los anticoagulantes orales (ACO) utilizados en la IRC no difieren de los utilizados en la práctica general. Los ajustes de dosis de ACOD en la ETV son extrapolados de la evidencia en fibrilación auricular y no han sido suficientemente validados, ya que la mayoría de los ensayos clínicos han excluido a los pacientes con IRC grave (Figura 1)⁽³³⁻³⁷⁾.

Una revisión sistemática analizó el uso de anticoagulantes orales en pacientes con IRC grave y encontró que los ACOD fueron superiores a la warfarina con respecto al sangrado, sin diferencias significativas en la recurrencia de ETV⁽³⁸⁾.

La utilización de dosis reducidas de ACOD en IRC podría ser segura y efectiva, aunque dicha estrategia solo se evaluó en el estudio Hokusai-VTE⁽³⁴⁾.

Un análisis retrospectivo del Sistema de Datos Renales de Estados Unidos, que incluyó 2302 pacientes con IRT tratados con apixabán para ETV aguda y 9263 tratados con warfarina entre 2014 y 2018, mostró que el apixabán en cualquiera de sus dosis (5 mg o 2,5 mg dos veces por día) presentó menos

hemorragias mayores, intracraneales y gastrointestinales en comparación con la warfarina, sin diferencias en la recurrencia de ETV ni en mortalidad⁽³⁹⁾.

Otro análisis retrospectivo del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos revisó los resultados de 12 206 pacientes con IRT y ETV aguda tratados con apixabán o warfarina entre 2013 y 2018⁽⁴⁰⁾. En este grupo, el apixabán fue superior a la warfarina en términos de hemorragias graves y recurrencia de ETV a los 6 meses, sin diferencias en la mortalidad.

Un pequeño estudio unicéntrico retrospectivo, sobre 68 pacientes con IRT a los que se les recetó apixabán para el tratamiento de la ETV, informó una tasa elevada de eventos hemorrágicos y ETV recurrente (13,2% y 7,4%, respectivamente)⁽⁴¹⁾.

Posibles soluciones futuras: Diversos ensayos clínicos evaluarán la seguridad y efectividad con inhibidores del FXI (fesomersen y osocimab) en pacientes con IRC (BAY-2433334, BMS-986177) y en pacientes en hemodiálisis (ESMERALD y CONVERT)⁽⁴²⁾.

Figura 1. Dosis de ACOD en ETV de acuerdo con la función renal

ClCr ml/min	Apixabán	Rivaroxaban	Dabigatrán	Endoxabán
90 ml/min	10 mg c/12 hs 7 días	15 mg c/12 hs 3 semanas	HBPM 5 días	HBPM 5 días Luego 60 mg c/24 hs
50 ml/min	Luego 5 mg c/12 hs	Luego 20 mg c/24 hs	Luego 150 mg c/12 hs	HBPM 5 días Luego 30 mg c/24 hs
30 ml/min	HBPM 7 días Luego 5 mg c/12 hs			HBPM 5 días Luego 30 mg c/24 hs
15 ml/min				HBPM 5 días Luego 30 mg c/24 hs
<15ml/min o TRR				

ClCr: clearance de creatinina; TRR: terapia de reemplazo renal.

En pacientes seleccionados en diálisis podría considerarse el uso de apixabán.

9.3 Tratamiento de la ETV en el embarazo y el puerperio

9.3.1 ¿Qué tratamiento anticoagulante deben recibir las pacientes con ETV durante el embarazo o puerperio?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En mujeres embarazadas que presenten un evento agudo de ETV se recomienda como tratamiento de elección la HBPM.	I	B
Se recomienda el uso de HNF en mujeres embarazadas que presenten fallo renal grave o en el manejo previo al parto.	I	B
No se recomienda la monitorización de rutina con actividad anti-Xa en mujeres embarazadas con un evento agudo de ETV en tratamiento con HBPM.	III	C
El tratamiento anticoagulante en el embarazo debe extenderse como mínimo hasta las 6 semanas después del parto.	I	C
Toda mujer que haya presentado un evento agudo de ETV durante el embarazo y/o puerperio deberá realizar trombopprofilaxis en los próximos embarazos, durante todo el embarazo y primeras 6 semanas de puerperio.	I	C
En mujeres en tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM se recomienda parto programado con suspensión de tratamiento 24 horas antes. Como opción alternativa se sugiere cambio a HNF en infusión intravenosa continua para acortar el período de suspensión de anticoagulación a 4 horas previas al parto.	I	C
En mujeres embarazadas en tratamiento con HNF o HBPM que presentan como complicación trombocitopenia inducida por heparina (HIT) se sugiere cambio por fondaparinux.	IIa	B
Los ACOD están contraindicados en las pacientes embarazadas o lactantes.	III	C
Se recomienda continuar el embarazo en mujeres expuestas a ACOD durante el primer trimestre.	I	C

No se recomienda la colocación de filtro en vena cava inferior en mujeres embarazadas sin contraindicación para anticoagulación.	III	C
En el caso de TEP con inestabilidad hemodinámica se recomienda tratamiento fibrinolítico.	IIa	C
No se sugiere el tratamiento con fibrinolíticos dirigido por catéter en embarazadas con trombosis venosa profunda, excepto ante compromiso vascular grave del miembro.	III	C
En la lactancia se pueden utilizar en forma segura como anticoagulantes HNF, HBPM y AVK.	IIa	C

El embarazo se considera un estado protrombótico, en el cual existe una alteración de la fisiología de la hemostasia con el fin de preparar al organismo para el momento del parto. Es crucial sopesar cuidadosamente el riesgo-beneficio, tanto para la madre como para el feto, en la selección del fármaco considerado más apropiado para evitar las hemorragias materno-placentarias y los efectos teratogénicos sobre el feto⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. Las heparinas y sus derivados tienen categoría B según la clasificación de riesgo obstétrico desarrollada por la FDA, es decir que estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo para el feto. Se acepta su uso en la práctica habitual, aunque no existen estudios controlados en embarazadas, debido a las dificultades para su implementación. Tanto los AVK como los ACOD se incluyen en la categoría X y están contraindicados (Tabla 2).

La HNF y las HBPM no atraviesan la barrera placentaria, por lo que no están asociadas con riesgos de sangrado fetal ni teratogenicidad. Existe consenso entre todas las guías internacionales acerca de que las HBPM son el tratamiento de primera elección en la embarazada, excepto en el fallo renal grave donde también podría usarse la HNF. Las HBPM tienen la ventaja de no requerir monitorización de los niveles de actividad anti-Xa⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾, la posibilidad de uso subcutáneo una o dos veces al día, estabilidad y menor riesgo de osteopenia y trombocitopenia inducida por heparina (HIT). No obstante, las dosis ajustadas con anti-Xa pueden ser útiles en poblaciones específicas como aquellas con recurrencia de ETV durante el tratamiento, obesidad o insuficiencia renal. La eficacia de las HBPM para el tratamiento de la ETV durante el embarazo se extrapola de su uso en mujeres no embarazadas. Los estudios aleatorizados en embarazo solo han evaluado su uso en pacientes con antecedentes de complicaciones obstétricas y proporcionan datos sobre seguridad, aunque sesgados por el uso de dosis menores y equivalentes a las usadas para tromboprolifaxis⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. No podemos considerar que estos datos de seguridad sean equivalentes a la dosis anticoagulante

utilizada para el tratamiento de la ETV. Con las dosis bajas de HBPM, no encontraron diferencias significativas en el riesgo de sangrado en comparación con placebo o sin tratamiento, con un riesgo de sangrado 7% inferior al compararlo con aspirina^(49,50).

El manejo del parto se ha definido por consenso, estableciendo intervalos mínimos entre la última dosis de HBPM y la anestesia neuroaxial. En un análisis del estudio Highlow, las embarazadas aleatorizadas a recibir dosis intermedias tuvieron menos probabilidades de ser elegibles para anestesia neuroaxial que aquellas que recibieron bajas dosis de HBPM⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾.

El fondaparinux es seguro en mujeres embarazadas. Aunque se dispone de menos información con respecto a esta población, no se han comunicado efectos adversos significativos. Su recomendación está limitada únicamente a casos de trombocitopenia inducida por heparina o hipersensibilidad grave a estos fármacos. Debido a su larga vida media (~17 horas), se recomienda suspender el fondaparinux 5 días antes de una anestesia epidural. Además, se considera una medicación segura durante la lactancia^(45-48,56,57).

Los ACOD pueden atravesar la placenta ya que tienen un peso molecular menor de 500 dalton, excepto el edoxabán que tiene un peso molecular de 548 dalton^(58,59). En una revisión retrospectiva sobre exposición involuntaria a ACOD durante el embarazo, información proveniente de registros, informe de casos, información de farmacovigilancia y de empresas manufactureras, de 336 casos, hubo 188 nacidos vivos, 74 abortos espontáneos y 74 interrupciones electivas del embarazo. La tasa de teratogenicidad fue del 2 al 4%, menor que la registrada para warfarina (6%) y similar a la de pacientes no expuestas. La tasa de abortos en pacientes expuestas fue similar a la de las no expuestas, y menor del 30% informado para AVK⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, el dabigatrán, el rivaroxabán y el edoxabán han mostrado efectos teratogénicos en animales, mientras que no hay informes de malformaciones con apixabán. El estudio *Safety of Direct Oral Anticoagulant During*

Tabla 2. Fármacos para el tratamiento de la ETV en el embarazo

Fármaco	Clasificación FDA	Tratamiento anticoagulante	Control	Suspensión preparto	Anestesia neuroaxial/ catéter peridural	Reinicio	Lactancia
Heparina no fraccionada (HNF)	B	80 U/kg bolo 18 U/kg c/12 h IV 150-200 U/kg c/ 12 h SC 10 000 U SC c/ 12 h	APTT	> 4 h de suspensión en paciente con infusión continua en bomba IV con APTT normal	> 12 h de la aplicación SC con APTT normal > 24 h de la aplicación SC con KPTT normal	Puede reiniciarse a la hora del bloqueo neuroaxial y retiro del catéter	Seguro (mínimas cantidades)
Enoxaparina	B	1 mg/kg c/12 h SC o 1,5 mg/kg/día *	Rango terapéutico 0,6- 1,0 U/mL	Cesárea programada-suspension 24 a 48 hs antes de acuerdo al riesgo trombótico	Suspender 12 h antes y reinicio 12 h posteriores con dosis profilaxis 24 h para dosis intermedia o terapéutica	4 a 6 hrs posteriores al parto vaginal, y 6 a 12 hrs posteriores al parto por cesárea	Seguro
Dalteparina	B	100 U/kg c/12 h SC o 200 U/kg/d					
Tinzaparina	B	175 U/kg/día					
Nadroparina	B	85 U/kg c/12 h SC					
Fondaparinux	B	Dosis terapéutica 7,5 mg o 5 mg, si pesa menos de 50 kg	Dosaje anti-factor Xa	Cesárea programada: suspensión 24 a 48 hs antes de acuerdo al riesgo trombótico	Suspender 12 hrs antes y reinicio 12 h posteriores con dosis profilaxis 24 h para dosis intermedia o terapéutica	4 a 6 hrs posteriores al parto vaginal, y 6 a 12 hrs posteriores al parto por cesárea	Seguro
Warfarina	X						Seguro
Acenocumarol	X						Seguro
ACOD	X						Contraindicados

Las dosis terapéuticas deben ajustarse al peso materno. Dalteparina, tinzaparina y nadroparina no se encuentran disponibles en la Argentina al momento de la publicación de esta guía. *Se puede aplicar dosis única por día: enoxaparina 1,5 mg/kg,

SC: subcutáneo; IV: intravenoso; ACOD: anticoagulantes orales directos; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

Pregnancy (SACOD-NCT06179823), que compara la seguridad de los ACOD con dicumarínicos y heparina, completó su fase de reclutamiento en diciembre de 2023. Debido a la información incompleta, la reducida casuística y las fuentes heterogéneas disponibles hasta la fecha, no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre la seguridad de estos fármacos. Por lo tanto, los ACOD están contraindicados durante el embarazo (grupo X)⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

9.3.2 Terapia fibrinolítica en embarazo: El embarazo es una contraindicación relativa para la terapia fibrinolítica sistémica y solo está recomendada en el TEP de alto riesgo con inestabilidad hemodinámica. El activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) no cruza la placenta en cantidades signifi-

cativas, pero se asocia a sangrado materno mayor, especialmente posparto, debido a sangrado vaginal o asociado a una cesárea. La presencia de eventos adversos como la muerte fetal puede estar relacionada con los cambios hemodinámicos inducidos por la embolia pulmonar más que por la medicación fibrinolítica en sí misma⁽⁶⁰⁾. La administración de terapia fibrinolítica dirigida por catéter podría reducir el riesgo de complicaciones, pero se sugiere no utilizar terapia guiada por catéter en embarazadas con TVP, excepto en aquellos casos con compromiso circulatorio del miembro afectado⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

9.3.3 Filtro de vena cava inferior en embarazo: (véase en capítulo 6: Filtros de vena cava inferior: indicación y remoción)

9.4 Síndrome de May-Thurner

9.4.1 ¿Cuándo debemos sospechar un síndrome de May-Thurner? ¿Cómo tratarlo?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se desaconseja el uso de TL sistémicos en pacientes con TVP y síndrome de May-Thurner.	III	B
En pacientes con síndrome de May-Thurner con trombosis extensa iliofemoral muy sintomática, con alto riesgo de desarrollar SPT, con menos de 14 días de evolución y con riesgo bajo de sangrado, sería razonable utilizar un tratamiento de reperusión del eje venoso con terapia guiada por catéter con fibrinolíticos o sin ellos en centros con experiencia.	IIa	B

El síndrome de May-Thurner (SMT) o síndrome de Cockett, se caracteriza por una reducción del diámetro de la vena ilíaca izquierda debido a la compresión ejercida por la arteria ilíaca común derecha contra el cuerpo de una vértebra lumbar. Esta compresión persistente genera una esclerosis en la vena, que dificulta el correcto flujo sanguíneo, lo que aumenta el riesgo de desarrollar eventos trombóticos^(61,62). La prevalencia de esta condición se desconoce, pero varios estudios de autopsia han identificado espolones o “spurs” ilíacos en 14-22% de los cadáveres^(63,64). En otro estudio pequeño, con 77 pacientes con síntomas a nivel de miembro inferior izquierdo, se encontró una prevalencia de compresión de la vena ilíaca izquierda cercana al 50%⁽⁶⁵⁾.

El SMT afecta predominantemente a personas jóvenes y es más común en mujeres. No todos los pacientes desarrollan trombosis y por lo general, permanecen asintomáticos hasta que son expuestos a situaciones de alto riesgo trombótico, como cirugía, cáncer, inmovilización, trombofilias, terapia hormonal, traumatismo o embarazo. Los signos y síntomas más comunes y con niveles variables de gravedad

son el edema, la sensación de pesadez y el dolor. En el caso de asociarse a TVP, esta suele ser extensa, con compromiso iliofemoral, y su presentación puede ser aguda, subaguda o crónica⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Sus complicaciones derivan de eventos agudos como el TEP o la flegmasia cerúlea dolens y, a largo plazo, del SPT⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. El primer estudio recomendado es la ultrasonografía Doppler color, debido a que es un método no invasivo y de fácil acceso. Sin embargo, dada la profundidad de las venas ilíacas resulta difícil obtener imágenes de compresión venosa, lo cual disminuye la sensibilidad del método. Alternativamente, otros estudios complementarios pueden ser útiles, como la angio-TC o la resonancia magnética (RM), que ofrecen una mayor precisión diagnóstica⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

El manejo óptimo de la TVP asociada al SMT no está bien establecido. El tratamiento depende de la sintomatología y si presenta o no trombosis venosa agregada. Los cuadros sin trombosis con sintomatología leve y con ligero edema pueden manejarse con medias de compresión graduada. Cuando la sintomatología es moderada o grave, puede plantearse la resolución de la obstrucción con un procedimiento

endovascular con implante de stents específicamente diseñados (*dedicated stent*), con gran fuerza radial que permitirían mantener la vena expandida y el flujo expedito en la vena. Si se trata de un evento de gravedad, con isquemia tisular, el tratamiento endovascular de urgencia es imprescindible.

En relación con el tratamiento antitrombótico de elección, tampoco existe consenso respecto del tipo de anticoagulante, antiagregante, dosis o duración del tratamiento recomendado. En una revisión sistemática, de cinco estudios retrospectivos analizados, todos utilizaron distintos esquemas de terapia antitrombótica y en ninguno de ellos se lo comparó con otro tratamiento⁽⁷⁵⁾. Sin embargo, en estos estudios donde se utilizaron diversos esquemas de terapia antitrombótica, la permeabilidad del *stent* al año de seguimiento fue elevada, con un rango entre 60 y 96%. Si bien la utilización de *stent* venoso en el sitio de compresión podría considerarse lógico y útil en muchos casos, el beneficio no está claramente establecido, como tampoco el tipo de terapia antitrombótica recomendada ni su duración después de su implante^(76,77).

En pacientes con SMT y TVP extensa y aguda con menos de 2 semanas de evolución, se recomienda el inicio temprano de anticoagulación parenteral. En aquellos casos muy sintomáticos (incluso flegmasia cerúlea *dolens*), con riesgo alto para el desarrollo de SPT, con riesgo bajo de sangrado, que no se encuentren postrados y tengan una sobrevida mayor de un año, deberá considerarse una intervención endovascular con líticos locales o sin ellos para reperusión del eje venoso. En aquellas situaciones donde no se cumplan todas estas condiciones, deberá discutirse caso por caso el riesgo-beneficio de dicha intervención. Para pacientes con síntomas leves o pacientes frágiles con múltiples comorbilidades, el tratamiento médico con anticoagulación puede ser suficiente.

En un metanálisis que evaluó los resultados de 3

estudios pivotaes (n:987) para el tratamiento de reperusión en grandes venas: *Post-thrombotic Syndrome after Catheter-directed Thrombolysis for Deep Vein Thrombosis* (CaVenT)⁽⁷⁸⁾, el *Acute Venous Thrombosis: Thrombus Removal with Adjunctive Catheter-Directed Thrombolysis* (ATTRACT)⁽⁷⁹⁾ y el *Ultrasound-accelerated Catheter-directed Thrombolysis Versus Anticoagulation for the Prevention of Post-thrombotic Syndrome* (CAVA)⁽⁸⁰⁾, se encontró que la terapia de reperusión con catéteres utilizando líticos locales se asoció con una disminución del SPT (RR 0,84; IC 95%: 0,74-0,95; p = 0,006) y menor riesgo de desarrollar un SPT moderado a grave (RR 0,75; IC 95% : 0,58-0,97; p = 0,03)⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾. Sin embargo, la terapia de reperusión local se asoció con más sangrado mayor (RR 2,03; IC 95%: 1,08-3,82; p = 0,03). En el subgrupo con compromiso iliofemoral donde estaban incluidos pacientes con SMT, existió una tendencia a presentar menor riesgo de desarrollar SPT moderado a grave (P = 0,05)⁽⁸¹⁾.

Si bien la evidencia no es robusta, el advenimiento de catéteres para trombectomía, que eventualmente no utilizan líticos locales, podría ofrecer nuevas opciones terapéuticas⁽⁸²⁻⁸⁴⁾.

Algunos estudios observacionales han demostrado que el implante de *stent* a nivel iliofemoral deriva en un alto éxito técnico con tasas de complicaciones aceptables, independientemente de la causa de la obstrucción, generando un alivio de los síntomas con esta estrategia de tratamiento. Cabe destacar que dicho tratamiento no genera beneficio en la mortalidad u otros eventos en esta población de trombosis, y no contamos con estudios aleatorizados que confirmen este potencial beneficio^(85,86).

Es por esto que, frente a la ausencia de grandes estudios que respalden la utilización de esta estrategia, se sugiere evaluar la decisión de intervenir definiendo los riesgos hemorrágicos, el grado de sintomatología con que se presenta, el estatus funcional actual del paciente y la experiencia de cada centro.

9.5 Tratamiento de la ETV en pacientes con trombofilia

9.5.1 ¿Qué ajustes deben hacerse en el tratamiento anticoagulante en pacientes con una trombofilia?

9.5.1.1 Recomendaciones respecto al control de la anticoagulación y del tratamiento durante la fase de tratamiento inicial en pacientes con trombofilia

a) Deficiencia de antitrombina:

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Sugerimos la monitorización del tratamiento con heparinas utilizando actividad anti-Xa.	I	C
Incrementar dosis de HNF o HBPM, buscando un nivel de anti-Xa terapéutico.	I	C
En casos graves o cirugía o parto, considerar el uso de concentrados de antitrombina.	I	C

b) Deficiencia de proteína C o proteína S:

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
No utilizar AVK directamente, sino junto al uso de un anticoagulante parenteral de efecto inmediato como las heparinas, para evitar la necrosis cumarínica.	I	C

c) SAF y presencia de anticoagulante lúpico positivo:

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Cuando el APTT basal esté prolongado por la presencia de anticoagulante lúpico, se sugiere controlar el tratamiento con HNF utilizando actividad anti-Xa.	I	C
Se sugiere realizar un TP y APTT basal antes de la monitorización de los AVK para identificar tromboplastinas sensibles a su presencia.	I	C
No se recomienda la monitorización de los AVK por métodos de punción digital del tipo POC (point-of-care).	III	C

En la actualidad, las recomendaciones de manejo se basan en evidencia indirecta y opinión de expertos, debido a que carecemos de estudios aleatorizados en población con ETV y trombofilia. La presencia de trombofilia hereditaria o de anticuerpos antifosfolípidicos no afecta el manejo agudo, ni impacta en la sobrevida o en la ocurrencia de SPT, aunque ocasionalmente puede afectar el control de laboratorio⁽⁸⁷⁾.

En la deficiencia de antitrombina, la resistencia a heparina es excepcional y tal vez limitada a un valor extremadamente bajo de la enzima (< 30-50%). En un registro sueco, el 11% de los deficitarios de antitrombina mostró signos de progresión clínica. El riesgo de fallo terapéutico es de 1,5 a 9,2% de los tratados⁽⁸⁸⁾. Se debe sospechar esta entidad cuando el APTT no se prolonga en pacientes tratados con HNF o cuando la actividad anti-Xa es muy baja a pesar de dosis adecuada de HBPM o fondaparinux (utilizando un reactivo sin adición exógena de antitrombina) o si hay trombosis progresiva o recurrente intratratamiento. Se puede resolver el fallo del tratamiento con dosis elevadas de HNF o HBPM hasta alcanzar el valor

adecuado. En deficiencias graves y en situaciones especiales, como una cirugía o periparto, considerar el reemplazo con concentrados de antitrombina.

En presencia de anticoagulante lúpico se puede prolongar el APTT de manera espuria con lo que no resulta un método de monitoreo adecuado para control de anticoagulación. En este caso debe monitorizar a HNF con anti-Xa. El anticoagulante lúpico también puede prolongar falsamente el RIN (en exceso del efecto 'puro' de AVK), si utilizamos tromboplastinas sensibles (recombinantes) y dispositivos de punción digital o POC. En este caso, la monitorización es segura utilizando tromboplastinas derivadas de tejidos⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾. La recurrencia de ETV durante el tratamiento con AVK 'adecuado' debería hacernos sospechar de una subdosificación inadvertida y buscar la presencia de un anticoagulante lúpico. Ocasionalmente, una marcada alteración del RIN con descenso del factor II obligará a descartar un efecto antiprotrombina, pero estos casos suelen tener clínicamente sangrados más que trombosis.

9.5.1.2 Recomendaciones con respecto al control de la anticoagulación y del tratamiento durante la fase de tratamiento primario y extendido en pacientes con trombofilia

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En trombofilia hereditaria: objetivo de RIN 2-3, similar a pacientes sin trombofilia.	I	C
En SAF: objetivo de RIN debe ser entre 2-3 y es preferible a RIN mayor a 3.	IIa	B
Se recomienda profilaxis secundaria indefinida (tratamiento extendido) en ETV en presencia de SAF.	I	B
Se recomienda profilaxis secundaria indefinida (tratamiento extendido) en ETV en presencia de trombofilias de alto riesgo.	IIa	C

Uso de ACOD:

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
El uso de ACOD está contraindicado en SAF triple positivos y trombosis arterial asociada a SAF.	III	A
El uso de ACOD podría considerarse en SAF venoso simple o doble positivo, especialmente si los AVK no se consideran adecuados.	IIb	B
El uso de ACOD podría considerarse en las trombofilias de bajo riesgo, especialmente si los AVK no se consideran adecuados.	IIb	B

No hay estudios que hayan demostrado que la trombofilia requiera un RIN diferente del usual de 2-3⁽⁸⁹⁾. El riesgo de recurrencia intratratamiento y de sangrado es similar al de pacientes sin trombofilia^(87,89). En SAF se ha informado más recurrencia durante el tratamiento anticoagulante⁽⁸⁹⁾. Los estudios que compararon objetivo de RIN 2-3 con 3-4 no encontraron diferencias en recurrencia de ETV (RR 2,22; IC 95%: 0,79-6,23) ni sangrado mayor, con más sangrado total en el grupo RIN alto (HR 2,03; IC 95%: 1,12-3,68)⁽⁹²⁾. Sin embargo, estos estudios incluyeron pocos casos de trombosis arteriales, no identificaron si se trataba de un evento espontáneo o provocado y excluyeron casos con alto riesgo de sangrado o recurrencias. Con relación a ACOD y SAF, un metanálisis (5 estudios aleatorizados con 623 pacientes) mostró más recurrencia con ACOD comparado con AVK (OR 3,01; IC 95%: 1,56-5,78; $p = 0,001$), en especial en episodios arteriales, y no encontró diferencias en trombosis venosa ($p = 0,87$) ni en sangrados⁽⁹¹⁾. En el análisis de subgrupos se observó mayor recurrencia en pacientes triple positivo (OR 3,8; IC 95%: 1,66-8,65; $p = 0,002$)⁽⁹³⁾. Otro metanálisis que incluyó estudios de cohorte y aleatorizados no encontró más recurrencia venosa con ACOD (RR 1,22; IC 95%: 0,68-2,17; $p = 0,51$) pero sí más recurrencia arterial, especialmente en los estudios aleatorizados (RR 2,27; IC 95%: 1,28-4; $p = 0,005$), sin diferencias en sangrado mayor

ni mortalidad⁽⁹²⁾. Este metanálisis también mostró más recurrencias con ACOD en SAF de alto riesgo (triple positivo y eventos arteriales) (RR 3,65; IC 95%: 1,49-8,93; $p = 0,005$). En el análisis diferencial, rivaroxabán mostró aumentar la recurrencia de trombosis (especialmente arterial) no así apixabán y dabigatrán (aunque el número de pacientes tratados con estos últimos fue bajo)⁽⁹⁴⁾. En trombofilia hereditaria de alto riesgo, los datos se limitan a informes de caso y cohortes⁽⁹⁵⁾. El registro START2 comparó 274 pacientes con ACOD versus 172 con AVK y encontró un porcentaje de sangrado clínicamente relevante de 1% vs. 5,2% sin diferencia estadísticamente significativas en sangrado mayor o recurrencia trombótica⁽⁹⁶⁾. Una cohorte prospectiva incluyó 597 pacientes con trombofilia (grave en 197 casos) tratados con diferentes ACOD versus heparina/AVK⁽¹⁰⁰⁾. La recurrencia fue similar (1,1% vs. 1,8%) aunque el sangrado ocurrió más con ACOD (10,2% vs. 4,97%, HR 2,24; IC 95%: 1,1-4,5)⁽⁹⁷⁾. Un metanálisis incluyó 1994 pacientes con trombofilia tratados con dabigatrán, rivaroxabán o edoxabán versus AVK: tanto en trombofilia hereditaria de alto riesgo ($n = 171$) como en paciente con factor V Leiden y protrombina 20210 heterocigotas ($n = 531$) no se encontraron diferencias en recurrencia o sangrado⁽⁹⁸⁾. Sobre la base de información limitada, los ACOD podrían considerarse en trombofilia de bajo riesgo cuando los AVK no sean una opción (tiempo

en rango terapéutico (TTR) inadecuado con buena adherencia, falta de acceso al control adecuado de AVK, interacción medicamentosa, etc.). En pacientes inicialmente tratados con ACOD que reciban un diagnóstico de trombofilia alejado del evento inicial, las opciones son rotar a AVK o continuar ACOD luego de una decisión conjunta con el paciente donde se debe informar de la escasa evidencia y el riesgo de retrombosis.

No hay documentación fiable de que la presencia de una trombofilia modifique el riesgo de recurrencia, excepto en SAF triple positivo o en pacientes con trombosis arterial donde se debe rotar a un AVK. Las características que rodearon el evento inicial son más importantes para estratificar el riesgo de recaída^(89,99). En la trombofilia de alto riesgo se sugiere anticoagulación indefinida aun después de un evento provocado por factor de riesgo no quirúrgico, embarazo, puerperio o terapia de reemplazo hormonal⁽¹⁰¹⁾. Podría considerarse anticoagulación limitada en casos con alto riesgo de sangrado, así como en trombofilias de bajo riesgo cuando el evento fue consecuencia de un factor de riesgo mayor no quirúrgico o de la combinación de varios factores de riesgo menores. La presencia de SAF fue un factor de riesgo para la recurrencia en

algunos estudios y no en otros⁽⁹⁹⁾. Algunos estudios encontraron mayor recurrencia solo en eventos espontáneos⁽⁹⁹⁾. Se sugiere anticoagulación indefinida en ETV espontánea o con un desencadenante menor, así como en triple positivos⁽¹⁰⁰⁾. En eventos provocados por cirugía u otro factor de riesgo mayor podría considerarse ACO durante 3 a 6 meses, en especial si el seguimiento demuestra la negativización persistente de los antifosfolipídicos.

En pacientes con trombofilia de alto riesgo y trombosis venosa cerebral o esplácnica, se sugiere anticoagulación indefinida⁽¹⁰¹⁾.

Luego de una ETV, la mitad de las recurrencias serán espontáneas y difíciles de prevenir. En otros casos, en presencia de factores de riesgo mayor, la profilaxis es obligatoria y no se justifica el estudio de trombofilia. Por lo demás, el paciente con historia de ETV expuesto a circunstancias de riesgo deberá recibir la profilaxis que indican las guías. No hay pautas diferentes para portadores de trombofilia. Excepcionalmente, un portador asintomático de trombofilia de alto riesgo podría merecer una profilaxis que de otro modo no hubiera necesitado (por ejemplo, un portador de déficit de antitrombina expuesto a un factor de riesgo menor)⁽¹⁰¹⁾.

Bibliografía

- Mulder F, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven H, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137:1959-1969.
- Kahale L, Matar C, Hakoum M, Tsoiakian I, Yosuiço V, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 12. Art. No.: CD006649.
- Kahale L, Hakoum M, Tsoiakian I, Matar CH F, Terrenato I, Sperati S, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD006650.
- Carrier M, Cameron C, Delluc A. Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy for the Treatment of Acute Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thrombosis Research* 2014;134:1214-1219.
- Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thromb Res* 2018;170:175-180.
- Ueyama H, Miyashita H, Takagi H, Cruz C, Burger A, Briasoulis A, et al. Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51:102-111.
- Ceresetto JM, Tajer C, Duboscq C, Bottaro F, Casais P, Korin J, y col. Recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos anti Xa y anti IIa. *Medicina* 2022;82:1-55.
- Falanga A, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, Lecumberri R, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34:452-467.
- Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood* 2021;5:927-974.
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee

- AYY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:496-520.
11. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:1181-1201.
 12. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23:e334-e347.
 13. Young A, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill K, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-2023.
 14. Raskob G, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
 15. McBane R, Wysokinski W, Le-Rademacher J, Zemla T, Ashrani A, Tafur , et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:411-421.
 16. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M, Connors J, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-1607.
 17. Schrag D, Uno H, Rosovsky R, Rutherford C, Sanfilippo K, Villano J, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin and Recurrent VTE in Patients With Cancer A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;329:1924-1933.
 18. Michalopoulou H, Polyzos D, Thomopoulos C, Makavos G, Papamikroulis G, Nikova A, et al. Net clinical benefit of DOACs vs. usual anticoagulation treatment in venous thromboembolism and active cancer: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2023;55:92-101.
 19. Ning H, Yang N, Ding Y, Chen H, Wang L, Han Y, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Med Clin (Barc)* 2023;160:245-252.
 20. Moik F, Colling M, Mahé I, Jara-Palomares L, Pabinger I, Ay C. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis—Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: A systematic review. *J Thromb Haemost* 2022;20:619-634.
 21. Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost* 2020;4:905-915.
 22. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imbertiet D, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3607-3612.
 23. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Sanchez-Lopez V, et al. D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2018;119:915-921.
 24. McBane Ii RD, Vlazny DT, Houghton D, Casanegra AI, Froehling D, Daniels P, et al. Survival implications of thrombus recurrence or bleeding in cancer patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism treatment. *Thromb Haemost* 2023;123:535-44.
 25. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012;126:448-454.
 26. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009;7:760-765.
 27. Ihaddadene R, Le Gal G, Delluc A, Carrier M. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2014;134:93-95.
 28. Schulman S, Zondag M, Linkins L, Pasca S, Cheung YW, de Sancho M, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost* 2015;13:1010-1018.
 29. Mellado M, Pijoan JI, Jiménez D, Muriel A, Aujesky D, Bertolletti L, et al. Outcomes associated with inferior vena cava filters among patients with thromboembolic

- recurrence during anticoagulant therapy. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2440-2448.
30. Abtahian F, Hawkins BM, Ryan DP, Cefalo P, Nasser NJ, MacKay C, et al. Inferior vena cava filter usage, complications, and retrieval rate in cancer patients. *Am J Med* 2014;127:1111-1117.
 31. Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev* 2007;21:37-48.
 32. Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen KE. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:107-112.
 33. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol* 2019;42:774-782.
 34. Bauersachs RM, Lensing AW, Prins MH, Kubitzka D, Pap ÁF, Decousus H, et al. Rivaroxaban K antagonist therapy in versus enoxaparin/vitamin patients with venous thromboembolism and renal impairment. *Thromb J* 2014;12:25.
 35. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
 36. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
 37. Goldhaber SZ, Schulman S, Eriksson H, Feuring M, Fraessdorf M, Kreuzer J, et al. Dabigatran versus warfarin for acute venous thromboembolism in elderly or impaired renal function patients: pooled analysis of RE-COVER and RE-COVER II. *Thromb Haemost* 2017;117:2045-2052.
 38. Parker K, Hartemink J, Saha A, Mitra R, Lewis P, Power A, et al. A systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants in advanced chronic kidney disease. *J Nephrol* 2022;35:2015-33.
 39. Ellenbogen MI, Ardeshirrouhanifard S, Segal JB, Streiff MB, Deitelzweig SB, Brotman DJ. Safety and effectiveness of apixaban versus warfarin for acute venous thromboembolism in patients with end-stage kidney disease: a national cohort study. *J Hosp Med* 2022;17:809-818.
 40. Wetmore JB, Herzog CA, Yan H, Reyes JL, Weinhandl ED, Roetker NS. Apixaban versus warfarin for treatment of venous thromboembolism in patients receiving long-term dialysis. *Clin J Am Soc. Nephrol* 2022;17:693-702.
 41. Chen J, Nguyen S, Ruegger M, Samuel L, Salazar E, Dunne I. Evaluation of outcomes with apixaban use for venous thromboembolism in hospitalized patients with end-stage renal disease receiving renal replacement therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2022;54:260-267.
 42. Weitz JI, Chan NC. Advances in antithrombotic therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:7-12.
 43. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniatakis N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132:4-10.
 44. Petersen EE, Davis NL, Goodman D, Cox S, Mayes N, Johnston E, et al. Vital Signs: Pregnancy-Related Deaths, United States, 2011-2015, and Strategies for Prevention, 13 States, 2013-2017. *MMWR* 2019;68:423-429.
 45. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. *ACOG Practice Bulletin No. 196. American College of Obstetricians and Gynecologists. ObstetGynecol* 2018;132:e1-e17.
 46. Aquieri A, Crosa V, Patiño I, Losada B, Vázquez Blanco M, Páez O, y col. Consenso de enfermedad cardiovascular y embarazo. *Rev Argent Cardiol* 2023;91:1-172.
 47. Bates S, Rajasekhar A, Middeldorp S, Mc Lintock C, Rodger M, James A, et al. American Society of Haematology 2018 guidelines for the management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317-3359.
 48. Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, Basantes GL, Casais P, Colorio C, et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU,SOCHIHEM,Sociedad panameña de Hematología, Sociedad peruana de Hematología and SVH 2023 guidelines for diagnosis of venous thromboembolism and for its management in special population in latin America. *Blood Adv* 2023;7:3005-3021.
 49. Clark P, Walker I, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized, controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162-4167.
 50. Kaandorp S, Goddijn M, Van der Post J A M, Hutten B, Verhoeve H, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage.

- N Eng J Med 2010;362:1586-1596.
51. Quenby S, Booth K, Coomarasamy A, De Jong P, Hamulyak E, Scheres L, et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE 2): an international open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2023;402:54-61.
 52. Rodger M, Hague W, Kingdom J, Kahn S, Karovitch A, Serner M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomized trial. *Lancet* 2014;384:1673-1683.
 53. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, et al. Safety and efficacy of enoxaparin in pregnancy: a systematic review and meta-analyses. *Adv Ther* 2020;37:27-40.
 54. Salim R, Nachum Z, Gavish I, Romano Sh, Braverman M, Garmi G. Adjusting enoxaparin dosage according to anti-Xa levels and pregnancy outcomes in thrombophilic women. *ThrombHaemost* 2016;116:687-695.
 55. Bistervels I, Wiegers H, Ni Ainle F, Bleker S, Chauleur S, Donnelly J, et al. Onset of labor and use of analgesia using thromboprophylaxis with 2 doses of low-molecular-weight heparin: insights from the Highlow study. *J ThrombHaemost* 2023;21:57-67.
 56. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST* 2012;141:e691S-e736S.
 57. Zheng J, Chen Q, Fu J, Lu Y, Han T, He P. Critical appraisal of international guidelines for the prevention and treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19:199.
 58. Areia AL, Mota-Pinto A. Experience with direct oral anticoagulants in pregnancy—a systematic review. *J Perinat Med* 2022;50:457-461.
 59. Beyer-Westendorf J, Tittl L, Bistervels I, Middeldorp S, Schaefer C, Paulus W, et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7:e884-e891.
 60. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis. J ThrombHaemost* 2017;15:1942-1950.
 61. Gil Martín AR, Carreras Aja M, Arrieta Ardieta I, Labayen Azparren I. Síndrome de Cockett o de May-Thurner o síndrome de compresión de la vena iliaca. *Radiología* 2014;56:e5-8.
 62. Díaz de Santiago I, Insausti Gorbea I, De Miguel Gaztelu M, Albás Sorrosal S, Poblet Florentín J, Rubio Vela T. Síndrome de May-Thurner, diagnóstico y tratamiento: a propósito de un caso. *An Sist Sanit Navar* 2019;42:79-82.
 63. Cockett FB, Thomas ML, Negus D. Iliac vein compression—Its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Br Med J* 1967;2:14-19.
 64. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology* 1957;8:419-427.
 65. Mickley V, Schwagierek R, Rilinger N, Görich J, Sunder-Plassmann L. Left iliac venous thrombosis caused by venous spur: treatment with thrombectomy and stent implantation. *J Vasc Surg* 1998;28:492-497.
 66. Kaltenmeier CT, Erben Y, Indes J, Lee A, Dardik A, Sarac T, et al. Systematic review of May-Thurner syndrome with emphasis on gender differences. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018;6:399-407.
 67. Birn J, Vedantham S. May-Thurner syndrome and other obstructive iliac vein lesions: meaning, myth, and mystery. *Vasc Med* 2015;20:74-83.
 68. Lamba R, Tanner DT, Sekhon S, McGahan JP, Corwin MT, Lall CG. Multidetector CT of vascular compression syndromes in the abdomen and pelvis. *Radiographics* 2014;34:93-115.
 69. Butros SR, Liu R, Oliveira GR, Ganguli S, Kalva S. Venous compression syndromes: clinical features, imaging findings and management. *Br J Radiol* 2013;86:20130284.
 70. Baburao A, Singh A, Babu A, Pandey A. May-Thurner syndrome: a forgotten cause of venous thromboembolism. *Indian J Crit Care Med* 2020;24:66-68.
 71. Badawy E, Seif MA, Elmoheen A. May-Thurner syndrome: a neglected cause of unilateral leg swelling. *Open Access Emerg Med* 2020;12:121-125.
 72. Sanabria J, Zabala A, DiCaro V, Pietrani M, Rabellino M. Síndromes compresivos vasculares: un desafío diagnóstico. *Rev Argent Radiol* 2019;83:160-169.
 73. Brinegar KN, Sheth RA, Khademhosseini A, Bautista J, Oklu R. Iliac vein compression syndrome: Clinical, imaging and pathologic findings. *World J Radiol* 2015;7:375-381.
 74. Gupta R, Prabhakar AM. Imaging of venous compres-

- sion syndromes. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:519-532.
75. J Padrnos L, Garcia D. May-Thurner syndrome and thrombosis: A systematic review of antithrombotic use after endovascular stent placement. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;3:70-78.
 76. Freisinger E. Endovascular therapy of ilio-caval venous obstructions—a ray of hope on the horizon? *Vasa* 2016;45:508.
 77. Fereydooni A, Stern JR. Contemporary treatment of May-Thurner Syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2021;62:447-455.
 78. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:31-38.
 79. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. ATTRACT Trial Investigators. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:2240-2252.
 80. Notten P, Ten Cate-Hoek AJ, Arnoldussen CWKP, Strijkers RHW, de Smet AAEA, Tick LW, et al. Ultrasound accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single blind, multicentre, randomized trial. *Lancet Haematol* 2020;7:e40-e49.
 81. Javed A, Machin M, Gwozdz AM, Turner B, Onida S, halhoub J, et al. Meta Analysis of lytic catheter-based intervention for acute proximal deep vein thrombosis in the reduction of post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2023;11:866-875.
 82. Monroe EJ, Woods MA, Shin DS, Reis J 3rd, Swietlik J, Eifler A, et al. Percutaneous treatment of symptomatic deep vein thrombosis in adolescents using large-bore thrombectomy systems. *Pediatr Radiol* 2023;53:2692-2698.
 83. Shabbir T, Wade M, Das K, Nayyar R. Thrombectomy of a Complex Deep Vein Thrombosis: A Case Report. *Cureus* 2023;15:e33413.
 84. Nguyen D, Berman SS, Balderman JA, Sabat JE, Mendoza B, Leon LR, et al. Initial experience with the ambulatory management of acute iliofemoral deep vein thrombosis with May-Thurner syndrome with percutaneous mechanical thrombectomy, angioplasty and stenting. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2024;12:101875.
 85. Razavi MK, Jaff MR, Miller LE. Safety and Effectiveness of Stent Placement for Iliofemoral Venous Outflow Obstruction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002772.
 86. Neglén P, Tackett TP Jr, Raju S. Venous stenting across the inguinal ligament. *J Vasc Surg* 2008;48:1255-1261.
 87. Wählander K, Eriksson H, Lundström T, Billing Clason S, Wall U, Nyström P, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism or bleeding in relation to thrombophilic risk factors in patients receiving ximelagatran or placebo for long-term secondary prevention of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2006;133:68-77.
 88. Schulman S, Tengborn L. Treatment of venous thromboembolism in patients with congenital deficiency of antithrombin III. *Thromb Haemost* 1992;68:634-636.
 89. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008;112:4432-4436.
 90. Cohen H, Efthymiou M, Devreese KML. Monitoring of anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2021;19:892-908.
 91. Tripodi A, de Laat B, Wahl D, Ageno W, Cosmi B, Crowther M. Monitoring patients with the lupus anticoagulant while treated with vitamin K antagonists: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:2304-2307.
 92. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 10. Art. No.: CD012169.
 93. Adelhelm JBH, Christensen R, Balbi GGM, Voss A. Therapy with direct oral anticoagulants for secondary prevention of thromboembolic events in the antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Lupus Science & Medicine* 2023;10:e001018.
 94. Wu X, Cao S, Yu B, He T. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus Vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2022;33:389-401.
 95. Khider L, Gendron N, Mauge L. Inherited thrombophilia in the era of direct oral anticoagulants. *Int. J. Mol. Sci* 2022;23:1821-1840.

96. Margaglione M, Antonucci E, D'Andrea G, Migliaccio L, Ageno W, Bucherini E, et al. Anticoagulation in Italian Patients with Venous Thromboembolism and Thrombophilic Alterations: Findings from START2 Register Study. *Blood Transfus* 2020;18:486-495.
97. Campello E, Spiezia L, Simion C, Tormene D, Camporese G, Dalla Valle F, et al. Direct oral anticoagulants in patients with inherited thrombophilia and venous thromboembolism: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e018917.
98. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17:645-656.
99. Kearon C. Influence of hereditary or acquired thrombophilias on the treatment of venous thromboembolism. *Current Opinion in Hematology* 2012;19:363-370.
100. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
101. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Advances* 2023;7:7101-7138.

Síndrome postrombótico

CAPÍTULO 10. SÍNDROME POSTROMBÓTICO

10.1 ¿Cuáles son los predictores para el desarrollo de síndrome postrombótico?

El síndrome postrombótico (SPT) es la complicación más frecuente de una TVP, resultante de una insuficiencia venosa crónica⁽¹⁾. Se desarrolla hasta en el 50% de los pacientes dentro de los 2 años posteriores al evento trombótico⁽²⁾. Los síntomas típicos incluyen dolor, edema, enrojecimiento, cianosis, hiperpigmentación por estasis, engrosamiento de la piel y úlceras cutáneas⁽³⁾. Al mismo tiempo puede comprometer seriamente la calidad de vida del paciente e incrementar los costos del sistema sanitario⁽⁴⁾. Habitualmente la gravedad del SPT se cuantifica utilizando escalas internacionalmente validadas como el score de Villalta o el score SOX-PTS (Tabla 1). Entre los factores de riesgo que predisponen al desarrollo del SPT se encuentran:

- La edad avanzada (> 60 años)⁽³⁾
- Índice de masa corporal (IMC) elevado⁽⁵⁾
- Insuficiencia venosa primaria preexistente con o sin predisposición genética relacionada con la remodelación de la pared venosa^(6,7)
- Características iniciales de la TVP : mayor riesgo en TVP proximal (principalmente ilíaca o femoral)⁽²⁾
- Calidad de la anticoagulación oral: el riesgo aumenta al doble con RIN subterapéutico > 50% del tiempo, durante los primeros 3 meses de tratamiento con AVK⁽⁸⁾
- TVP ipsilateral recurrente: riesgo 4 a 6 veces mayor, al dañar las válvulas venosas comprometidas o agravar la obstrucción del flujo venoso⁽²⁾
- Persistencia de los síntomas o signos de afectación del sistema venoso, como edema, dolor y enrojecimiento de la piel al mes del evento índice⁽²⁾

Tabla 1. Componentes e interpretación de los puntajes usados para predecir SPT

Escala Villalta	
Variables	Puntos
Síntomas	
Dolor	Leve 1 punto, Moderado 2 puntos y Grave 3 puntos
Pesadez	Leve 1 punto, Moderado 2 puntos y Grave 3 puntos
Calambres	Leve 1 punto, Moderado 2 puntos y Grave 3 puntos
Parestesias	Leve 1 punto, Moderado 2 puntos y Grave 3 puntos
Prurito	Leve 1 punto, Moderado 2 puntos y Grave 3 puntos
Signos	
Edema pretibial	Leve 1 punto, Moderado 2 puntos y Grave 3 puntos
Induración de la piel	Leve 1 punto, Moderado 2 puntos y Grave 3 puntos
Hiperpigmentación	Leve 1 punto, Moderado 2 puntos y Grave 3 puntos
Enrojecimiento	Leve 1 punto, Moderado 2 puntos y Grave 3 puntos
Ectasia venosa	Leve 1 punto, Moderado 2 puntos y Grave 3 puntos
Dolor a la compresión venosa	Leve 1 punto, Moderado 2 puntos y Grave 3 puntos
Úlcera venosa	Presente o ausente
Interpretación	
Menos de 5 puntos SPT ausente, 5 a 9 SPT leve, 10 a 14 moderado y 15 puntos o más y/o presencia de úlcera es SPT grave	
Escala (score) SOX-PTS	
Trombosis ilíaca	2 puntos
IMC (BMI) mayor de 35	1 punto
Villalta 0-9	0 puntos
Villalta 9-14	1 punto
Villalta >15	2 puntos
Los pacientes con 4 o más puntos tienen 5 veces mayor riesgo de desarrollar SPT moderado o grave.	

- Trastornos inflamatorios crónicos que inducen a retrasar la recanalización y favorecen la fibrosis de la pared venosa⁽⁶⁾
- Los pacientes con una valoración de 4 puntos utilizando el puntaje (score) SOX-PTS tienen un riesgo 5 veces mayor de desarrollar SPT moderado o grave⁽³⁾

10.2 ¿Qué medidas reducen el desarrollo de SPT?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
La recurrencia de la TVP homolateral es un factor de riesgo de SPT, por lo que el tratamiento anticoagulante adecuado es prioritario en estos pacientes. La duración dependerá del factor determinante del evento inicial.	Ila	B
El uso de ACOD en lugar de AVK, si no se logra un adecuado TRT, ayuda a disminuir el riesgo de SPT.	I Ib	B
No se recomienda el uso rutinario de medias de compresión graduada para prevenir el SPT en ETV.	III	B
El uso rutinario de fibrinolíticos y/o estrategias farmacomecánicas no ha demostrado disminuir el riesgo de SPT.	III	B
Se recomienda iniciar un programa de actividad física para prevenir SPT lo antes posible y siempre que la sintomatología lo permita.	I Ib	B
En pacientes con TVP extensa iliofemoral seleccionados*, el uso de trombolíticos locales y/o estrategias farmacomecánicas puede ser considerado para prevenir SPT.	I Ib	C

* Por ejemplo, TVP iliofemoral con menos de 14 días de síntomas, bajo riesgo de hemorragia y larga esperanza de vida. TRT: Tiempo en rango terapéutico.

El uso correcto de la anticoagulación y la disminución de los eventos recurrentes son útiles para la prevención del SPT⁽⁸⁾. Mantener una intensidad adecuada de anticoagulación, especialmente en aquellos pacientes que están siendo tratados con AVK, ha mostrado disminuir el riesgo de SPT⁽⁸⁾. Las HBPM usadas en forma prolongada⁽⁹⁾ y los ACOD impresionan disminuir el riesgo de SPT comparados con los AVK mal controlados⁽¹⁰⁾.

La deambulación temprana junto con los programas de actividad física disminuye la incidencia de SPT en pacientes con TVP, y mejoraría la calidad de vida⁽¹¹⁾.

El uso de medias de compresión graduadas en pacientes con TVP es controvertido^(12,13), y -si bien algunos estudios han mostrado su beneficio para la prevención del SPT- los estudios de mayor calidad no han podido probar una disminución en su incidencia⁽¹⁴⁾. Es por esto que desaconsejamos el uso de medias de compresión para la prevención del SPT

en la mayoría de los pacientes con TVP. Otras limitaciones para ello son la dificultad para definir la graduación y la duración del tratamiento en pos de obtener un beneficio. Su uso está recomendado únicamente para ayudar a mejorar el edema y el dolor asociados con la TVP, en algunos pacientes que se encuentran muy sintomáticos⁽¹³⁾. En este caso se recomienda el uso de medias hasta la rodilla, en lugar de la pierna entera, con una graduación de 20-30 mm Hg y durante no más de 6 meses⁽¹³⁾.

El empleo de terapia endovascular con trombolíticos locales, con estrategias de extracción mecánica de los coágulos o sin ellas, ha sido propuesto para prevenir el SPT, especialmente en aquellos con TVP iliofemoral⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Si bien favorecen la lisis completa del coágulo, la incidencia global de SPT se reduciría ligeramente, aunque el beneficio podría ser mayor en pacientes con TVP iliofemoral⁽¹⁸⁾. Recomendamos ver el capítulo 6, Tratamiento no anticoagulante de la enfermedad tromboembólica venosa.

10.3 ¿Qué tratamientos se recomiendan en el SPT?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con TVP que presentan síntomas compatibles con SPT se recomienda su valoración con la escala (score) de Villalta y/o SOX-PTS.	I	A
En todos los pacientes afectados por SPT se recomienda un programa de actividad física regular para disminuir los síntomas.	I	A
El uso de medias de compresión elástica ayuda a la mejoría de la sintomatología del SPT.	I	B
Las úlceras venosas en pacientes con SPT deben ser evaluadas por un grupo multidisciplinario con experiencia en el manejo de ellas. *	I	B
En los pacientes con SPT grave o que no responden al tratamiento se sugiere consulta para terapia endovascular en centros con experiencia.	Ia	C

*Con el objetivo de prevenir infecciones, realizar curaciones y/o *toilette* quirúrgica.

Actualmente existen pocas opciones de tratamiento, y las guías de práctica clínica sugieren que sean individualizadas en cada caso^(20,21).

Si bien la elastocompresión no se encuentra recomendada para la prevención del desarrollo del SPT, esta terapia es una parte fundamental del tratamiento del paciente con SPT. Deben implementarse el uso diario de medias de compresión elástica⁽²²⁾, y los ejercicios controlados dirigidos a mejorar el edema, el dolor y la calidad de vida⁽²³⁾. Los venotónicos y el uso de vendas elásticas no han mostrado ser efectivos para el tratamiento del SPT, por lo que en la actualidad no se recomiendan rutinariamente⁽²⁴⁾.

Si bien el SPT es un factor de riesgo para recurrencia de la ETV, no hay evidencia respecto de si el tratamiento anticoagulante en forma prolongada es útil para reducir su ocurrencia, y la decisión debe basarse en los factores de riesgo para nueva trombosis, el riesgo de sangrado y las preferencias del paciente^(13,20).

Las úlceras venosas postrombóticas se tratan con compresión, elevación de miembros inferiores, ungüentos, adecuada limpieza y prevención de infecciones.⁽²²⁾ Si bien la evidencia no es robusta, algunos

trabajos han sugerido que el uso de sulodexide podría mejorar el pronóstico de las úlceras⁽²⁶⁾. Otras terapias también podrían ser de utilidad, tales como la electroestimulación de la musculatura con dispositivos automáticos de compresión intermitente portátiles que disminuirían la recurrencia de ETV y mejorarían la calidad de vida⁽²⁷⁾.

El tratamiento endovascular con fibrinolíticos o sin ellos y/o endoprótesis (*stent*) para el SPT es una conducta no estandarizada, cuya indicación se reserva para aquellos pacientes con “bajo riesgo de sangrado” que no hayan tenido una buena recanalización venosa y permanezcan muy sintomáticos luego de aproximadamente 12 meses de tratamiento anticoagulante. Es un procedimiento que podría considerarse en aquellos pacientes que, a pesar de presentar una obstrucción venosa crónica, tienen compromiso de la vena ilíaca y se encuentran muy sintomáticos^(28,29). Estos procedimientos no se recomiendan para aquellos pacientes con estenosis menor del 50%.⁽³⁰⁾ Con mucho menor evidencia se ha sugerido el uso del *bypass* venoso para el tratamiento de estos pacientes con resultados dispares (Tabla 2)^(31,32).

Bibliografía

- Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR. Epidemiology of post-thrombotic syndrome. *Thromb Res* 2018;164:100-9.
- Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149:698-707.
- Makedonov I, Kahn SR, Galanaud JP. Prevention and Management of Post-Thrombotic Syndrome. *J Clin Med* 2020;9:923.
- Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of post-thrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1144-1148.
- Agno W, Piantanida E, Dentali F, Steidl L, Mera V, Squizzato A, et al. Body mass index is associated with the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost* 2003;89:305-309.
- LE Gal G, Carrier M, Kovacs MJ, Betancourt MT, Kahn SR, Wells PS, et al. Residual vein obstruction as a predictor for recurrent thromboembolic events after a first unprovoked episode: data from the REVERSE cohort study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1126-1132.
- Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, et al. Comparison of the Villalta post-thrombotic syndrome score in the ipsilateral vs. contralateral leg after a first unprovoked deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2012;10:1036-42.
- Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, et al. Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency. *J Thromb Haemost* 2013;11:474-480.
- Hull RD, Liang J, Townshend G. Long-term low-molecular-weight heparin and the post-thrombotic syndrome: a systematic review. *Am J Med* 2011;124:756-765.
- Li R, Yuan M, Cheng J, Yu S, Wei W, Fu W, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis treated with rivaroxaban versus vitamin-K antagonists: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020;196:340-348.
- Rook B, van Rijn MJE, Jansma EP, van Montfrans C. Effect of exercise after a deep venous thrombosis: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024;38:289-301.
- Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Doerschug K, Geersing GJ, Klok FA, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: compendium and review of CHEST guidelines 2012-2021. *Chest* 2024;166:388-404.
- Avila ML, Montoya M, Lumia C, Marson A, Brandão LR, Tomlinson G. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome in adults, a Bayesian meta-analysis. *Thromb Res* 2019;182:20-26
- Kahn SR, Shapiro S, Ginsberg JS, SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome. *Lancet* 2014;384:130-131.
- Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:2240-2252.
- Notten P, Ten Cate-Hoek AJ, Arnoldussen CWKP, Strijkers RHW, de Smet AAEA, Tick LW, et al. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol* 2020;7:e40-9.
- Notten P, Arnoldussen CWKP, Brans R, de Smet AAEA, Tick LW, van de Poel MHW, et al. Association of Successful Ultrasound-Accelerated Catheter-Directed Thrombolysis with Post-thrombotic Syndrome: A Post Hoc Analysis of the CAVA Trial. *Thromb Haemost* 2020;120:1188-1199.
- Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):CD002783.
- Kahn SR, Julian JA, Kearon C, Gu CS, Cohen DJ, Magnuson EA, et al. Quality of life after pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8:8-23.e18.
- Thrombosis Canada. Post Thrombotic Syndrome guideline. [Internet]. Available from: https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical_guides?language=en-ca&guideID=79
- Rabinovich A, Kahn SR. How I treat post-thrombotic syndrome. *Blood* 2018;131:2215-2222.
- O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000265.
- Kahn SR, Shrier I, Shapiro S, Houweling AH, Hirsch AM, Reid RD, et al. Six-month exercise training program to treat post-thrombotic syndrome: a randomized controlled two-centre trial. *CMAJ* 2011;183:37-44.
- Rosa V, Chaar CIO, Espitia O, Otalora S, López-Jiménez L, Ruiz-Sada P, Verhamme P, Muñoz-Torrero

- JFS, Marchena PJ, Monreal M; RIETE Investigators. A RIETE registry analysis of patients with upper extremity deep vein thrombosis and thoracic outlet syndrome. *Thromb Res*. 2022 May;213:65-70.
25. Morling JR, Broderick C, Yeoh SE, Kolbach DN. Rutosides for treatment of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD005625.
 26. Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA* 2005;294:706-715.
 27. Carroll BJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost* 2019;17:31-38.
 28. Lobastov K, Ryzhkin V, Vorontsova A, Schastlivtsev I, Barinov V, Laberko L, et al. Electrical calf muscle stimulation in patients with post-thrombotic syndrome and residual venous obstruction after anticoagulation therapy. *Int Angiol* 2018;37:400-410.
 29. Razavi MK, Jaff MR, Miller LE. Safety and Effectiveness of Stent Placement for Iliofemoral Venous Outflow Obstruction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002772.
 30. Sebastian T, Spirk D, Engelberger RP, Dopheide JF, Baumann FA, Barco S, et al. Incidence of Stent Thrombosis after Endovascular Treatment of Iliofemoral or Caval Veins in Patients with the Post-thrombotic Syndrome. *Thromb Haemost* 2019;119:2064-2073.
 31. Jayaraj A, Powell T, Raju S. Utility of the 50% stenosis criterion for patients undergoing stenting for chronic iliofemoral venous obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021;9:1408-1415.
 32. Ulloa JH, Glickman M. One-Year First-in-Human Success for Venovale in Treating Patients With Severe Deep Venous Insufficiency. *Vasc Endovascular Surg* 2022;56:277-283.
 33. Masuda EM, Kistner RL. Long-term results of venous valve reconstruction: a four- to twenty-one-year follow-up. *J Vasc Surg* 1994;19:391-403.

Situaciones especiales

CAPÍTULO 11. SITUACIONES ESPECIALES

11.1 TVP de miembros superiores asociada a catéteres. ¿Qué particularidades considerar para el tratamiento de TVP asociadas a catéteres?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda el tratamiento anticoagulante de todos los pacientes con TVPAC que afecte a la vena axilar o venas más proximales.	I Ib	C
Los catéteres que se encuentran funcionantes y deben ser usados para el tratamiento del paciente no deben ser removidos.	I Ia	B
Sería razonable hacer la remoción de catéteres no funcionantes, infectados o en pacientes con síntomas graves estando el paciente anticoagulado.	I Ib	C
El tratamiento fibrinolítico estaría eventualmente reservado para pacientes con síntomas graves a pesar del tratamiento anticoagulante o que se encuentren en riesgo de eventos graves (síndrome de la vena cava o flegmasia cerúlea dolens).	I Ib	C
La duración del tratamiento anticoagulante es por un mínimo de 3 meses o más si el catéter permanece en su lugar.	I Ib	C

La trombosis venosa profunda asociada a catéter (TVPAC) ocurre en la mayoría de los casos en los miembros superiores y es la causa más frecuentemente asociada con trombosis venosa en dicha localización⁽¹⁾. Anatómicamente, una trombosis será considerada profunda cuando afecte a alguna de las siguientes venas: subclavia, axilar o braquial, y puede incluir extensión a las venas braquiocefálica, cava superior o yugular interna⁽²⁾.

La incidencia de TVPAC sintomática es del 5-10%, pero dicha evidencia depende en gran medida de la definición utilizada en los distintos estudios, por lo que la incidencia podría ser mayor si se consideran también las trombosis asintomáticas⁽³⁾. El tipo de catéter utilizado, en particular los catéteres centrales insertados por vía periférica (PICC)⁽⁴⁾, el grosor del catéter^(5,6), la presencia de cáncer, el tipo de quimioterapia, la colocación incorrecta o el antecedente de ETV se consideran factores de riesgo comunes para el desarrollo de la trombosis.

Los pacientes con TVPAC pueden desarrollar edema unilateral de la mano o el brazo, dolor o hinchazón en el cuello o el hombro, presentar venas colaterales visibles en el pecho o síntomas de obstrucción de la vena cava superior, aunque muchos de ellos pueden ser asintomáticos⁽¹⁾. Entre sus manifestaciones más infrecuentes se encuentran el TEP y la embolia paradójal. La incidencia de TEP suele ser baja^(7,8) y la tasa de recurrencia es del 2-5%, aunque podría ser mayor y cercana al 15% en pacientes con cáncer y SPT^(9,10). Debido a la falta de puntajes diagnósticos y evidencia robusta respecto del uso del dímero-D en esta población específica, en la mayoría de los casos en que se sospeche una TVPAC sintomática, la prueba

de elección es el ultrasonido para confirmar el diagnóstico previo al inicio del tratamiento⁽¹¹⁾. El puntaje de Constants combinado con la determinación del valor de dímero-D ha mostrado ser útil en pacientes con sospecha de TVP de miembro superior que presentan una baja probabilidad pre-test^(12,13), aunque su validación prospectiva es limitada. En pacientes con alta sospecha de TVPAC en vena cava superior, yugular interna o subclavia no evaluables por cuestionamientos técnicos o con resultados no concluyentes, se sugiere el uso de angio-TC con tiempo venoso o resonancia magnética para aclarar el diagnóstico⁽¹¹⁾. La evidencia que apoya el tratamiento de la TVPAC se basa en estudios de cohorte en su mayoría retrospectivo^(12,14) e inferencias sobre el tratamiento de la TVP de miembros inferiores. Existe consenso en que el catéter no sea retirado si se encuentra funcionando (y si el paciente requiere tratamiento por él), ya que la tasa de recurrencia bajo tratamiento es baja^(2,14). Por otra parte, en pacientes con sospecha de infección o síntomas graves o que no mejoran bajo el tratamiento anticoagulante, el catéter puede ser retirado sin que esto aumente significativamente el riesgo de TEP⁽¹⁵⁾. El inicio de la anticoagulación previo al retiro del catéter podría disminuir el riesgo de recurrencia^(8,14). El tratamiento anticoagulante generalmente es considerado en casos de TVPAC que involucra las venas axilares o más proximales⁽²⁾. En aquellos con trombosis que afecta solo a la vena braquial o venas superficiales⁽¹¹⁾, como la vena cefálica o basilica, no se ha estudiado el beneficio de la anticoagulación, y su tratamiento por lo común es sintomático. La evidencia no es robusta, ya que la mayoría

de los estudios que han sido realizados con HBPM, AVK y ACOD son retrospectivos. La tasa de recurrencia bajo tratamiento es baja (0,56%) al igual que la tasa de sangrado mayor (2,3%)⁽¹²⁾. Existen estudios prospectivos, no aleatorizados, con solo 1 brazo de tratamiento con HBPM y AVK o ACOD, con inclusión de gran número de pacientes con cáncer y con una duración promedio de 3 meses⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Las tasas de sangrado, recurrencia, muerte o fallo del catéter son similares entre las diferentes estrategias de anticoagulación (Tabla 1). Debido a la falta de estudios comparativos entre diferentes anticoagulantes en pacientes con TVPAC⁽²⁰⁾ y los resultados surgidos de estudios pivotaes con ACOD contra HBPM o HBPM/AVK^(21,22), consideramos que la elección del tratamiento anticoagulante en esta patología debe ser el mismo que el de un paciente con TVP de miembro inferior (véase capítulo 5, Tratamiento

general y anticoagulación de la enfermedad tromboembólica venosa) y con las mismas limitaciones, si se tratara de un paciente con cáncer (véase en capítulo 9, Tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer).

Finalmente, la terapia guiada por catéter para recanalizar el eje venoso debe quedar reservado para pacientes con síntomas graves a pesar del tratamiento o que se encuentren con riesgo de eventos graves (p. ej., síndrome de la vena cava o flegmasia cerúlea dolens). Excepcionalmente, en caso de no disponer del tratamiento endovascular, deberá analizarse caso por caso la necesidad y conveniencia de indicar un tratamiento fibrinolítico sistémico⁽¹¹⁾.

La duración del tratamiento anticoagulante se extiende por un mínimo de 3 meses o más si el catéter permanece en su lugar, y deberá definirse caso por caso en función del riesgo de trombosis y de sangrado^(2,5,23).

Tabla 1. Estudios que evaluaron el tratamiento de la TVP asociada a catéter en forma específica

Estudio	n	Recurrencia 3 meses	Sangrado mayor 3 meses	Muerte 3 meses
HBPM más AVK				
Fan ⁽¹⁶⁾	40	0	0	0
Kovacs ⁽¹⁹⁾	74	0	4,7%	1,3%
ACOD				
Fan ⁽¹⁶⁾ -Rivaroxabán	44	0	0	0
Davies ⁽¹⁷⁾ -Rivaroxabán	77	1,2%	10%	1,2%
Kovacs ⁽¹⁸⁾ -Apixabán	70	1,4%	2,8%	3%

11.2 Síndrome del opérculo torácico. ¿Cómo realizar el diagnóstico y tratamiento en la TVP asociada al síndrome del opérculo torácico?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda cirugía descompresiva frente al diagnóstico de trombosis venosa por síndrome de opérculo torácico.	IIB	C

Nota: habitualmente después de un período de anticoagulación de 3 a 6 meses, en centros con experiencia en el procedimiento.

La TVP, en el contexto del síndrome de opérculo torácico, se origina por la compresión de la vena subclavia, usualmente causada por estructuras anatómicas como el músculo escaleno anterior, el ligamento costoclavicular y la primera costilla. Esta compresión venosa favorece la generación de trombos y, en general, se asocia con algunos factores de

riesgo como actividad física repetitiva que involucra al brazo, elevación prolongada de este, traumatismo torácico, obesidad, trombofilia, embarazo, anticonceptivos orales o terapia hormonal. Se presenta más frecuentemente en la segunda década de la vida en personas sin comorbilidades.

Las principales manifestaciones clínicas son dolor agudo o crónico, localizado en la región proximal del brazo afectado, con posible irradiación hacia el antebrazo y la mano. Hinchazón o edema evidente

en el brazo afectado, especialmente en la región proximal. Cianosis en el brazo afectado, secundaria a la obstrucción del flujo venoso con venas colaterales dilatadas y sensación de pesadez en el brazo afectado, particularmente durante la elevación del miembro o con la actividad física. En presencia del síndrome del opérculo torácico, en general se recomienda la cirugía descompresiva. Si bien la evidencia proviene de estudios observacionales, sin comparaciones entre diferentes estrategias, la cirugía de descompresión con resección de la primera costilla, con tratamiento endovascular o sin él se asoció con mayor proporción de evolución libre de síntomas y menos desarrollo de síndrome postrombótico que con anticoagulación exclusivamente⁽²⁴⁾. Un metanálisis

de estudios observacionales mostró que el 46% de los pacientes con tratamiento conservador que reciben solo anticoagulación persisten sintomáticos comparados con el 4% que reciben recanalización del eje venoso y cirugía descompresiva. La cirugía se realiza para liberar el espacio donde se comprime el paquete vásculo-nervioso. Habitualmente requiere la resección de la primera costilla, porque el estrechamiento se produce a nivel del triángulo costoclavicular. La descompresión se logra con la liberación del músculo escaleno anterior y la resección de la primera costilla. Los abordajes mínimamente invasivos pueden hacerse por vía transaxilar, videotoroscopia, robótica, sin diferencia significativa de los resultados entre ambos métodos⁽²⁵⁾.

11.3 TVP de miembros inferiores distales. ¿Qué particularidades considerar para el tratamiento de TVP de miembros inferiores distal?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda la anticoagulación con esquemas similares a los utilizados en TVP proximal en todo paciente con TVP distal y al menos una condición de riesgo.	I	B
Es razonable iniciar un tratamiento anticoagulante con esquemas similares a los utilizados en TVP proximal en pacientes con TVP distal y factores de riesgo para la progresión de la enfermedad trombótica.	I	B
En pacientes con TVP distal sin factores de riesgo para la progresión de la enfermedad trombótica, que presenten riesgo de sangrado o no deseen iniciar tratamiento anticoagulante, sería razonable realizar un seguimiento ecográfico semanal durante 2 a 3 semanas.	IIb	B
En pacientes tratados en forma conservadora en los que se observe progresión ecográfica de la trombosis o de la sintomatología clínica, se debe iniciar tratamiento anticoagulante.	I	B
En pacientes con TVP distal a los que se indica anticoagulación se recomienda mantener el tratamiento durante 3 meses.	I	B
En pacientes con TVP distal con cáncer activo o la presencia de factores de riesgo permanentes se debe considerar un tratamiento extendido más allá de los 3 meses.	IIa	B

La TVP distal comprende las trombosis por debajo de la vena poplítea, en las venas musculares (soleares y del plexo gastrocnemio), venas tibiales anterior y posterior y venas peroneas. Se presentan generalmente asociadas a factores de riesgo transitorio, inmovilidad prolongada, cirugía reciente y/o terapia hormonal^(26,27). La tasa de recurrencia, progresión a TVP proximal y TEP en pacientes con TVP distales es inferior a la informada para TVP proximal, pero podría no ser despreciable, ya que se encuentra entre 1 y 22%⁽²⁸⁾.

Existen dos opciones para el manejo de pacientes con TVP distal: hacer un seguimiento ecográfico

semanal durante 2 a 3 semanas a fin de descartar la progresión de la trombosis, o anticoagular⁽²⁹⁾.

Existe evidencia que sugiere que el tratamiento anticoagulante reduciría la incidencia de complicaciones trombóticas a expensas de un aumento del sangrado menor^(28,30). Sin embargo, en pacientes con TVP distal sintomática sin condiciones de riesgo para la progresión de la trombosis, la anticoagulación con nadroparina no fue superior al placebo para reducir los eventos trombóticos y produjo un aumento del sangrado⁽³¹⁾. Por ello, habitualmente se desaconseja la anticoagulación sistemática de todos los pacientes con TVP distal⁽³²⁾. No obstante, dado que existe un

riesgo de 15% de complicaciones tromboembólicas en los pacientes que no son anticoagulados, debe hacerse un seguimiento clínico y ecográfico cercano a fin de evaluar la progresión ecográfica del trombo o de los síntomas en todo paciente en el que se adopte una conducta conservadora.

La decisión de la anticoagulación radica en evaluar el riesgo de progresión proximal versus el riesgo de sangrado de cada paciente en particular. La presencia de cáncer es el factor que confiere mayor riesgo de progresión o recurrencia de la trombosis, equiparando el riesgo al de la TVP proximal. Es por esto que, en pacientes oncológicos, la conducta terapéutica no debería diferir de la adoptada en pacientes con TVP proximal⁽³³⁾. Un estudio recientemente publicado comparó anticoagular a pacientes con TVP distal y cáncer con edoxabán durante 3 meses o 12 meses, encontrando una reducción significativa del punto final primario de recurrencia trombótica o muerte por enfermedad tromboembólica⁽³⁴⁾.

En pacientes sin cáncer, varios estudios aleatorizados recientes demostraron que 3 meses de tratamiento es más efectivo que un tratamiento abreviado de 6 semanas^(35,36).

En los casos en los que se decida anticoagular, la selección del anticoagulante es similar a lo recomendado para TVP proximal, pero el tratamiento no debería ser inferior a 3 meses.

En virtud de la reciente evidencia, la presente guía favorece la recomendación de la terapia anticoagulante por sobre una estrategia conservadora, dejando esta última únicamente para aquellos pacientes que no tengan ningún factor de riesgo para progresión de enfermedad tromboembólica y tengan condiciones que favorezcan el sangrado o no deseen recibir anticoagulación.

Cualquiera de las siguientes condiciones favorece la indicación de tratamiento anticoagulante:

1. Cáncer activo.
2. TVP distal sintomática de más de 5 centímetros de extensión.
3. Múltiples venas comprometidas.
4. Factores de riesgo persistentes como traumatismo, reposo e inmovilización, internación, cirugía reciente.
5. Antecedente de TVP proximal o TEP.
6. Trombofilia conocida.
7. Progresión clínica o ecográfica de la trombosis.
8. Embarazo o puerperio.

11.4 Trombosis venosa superficial.

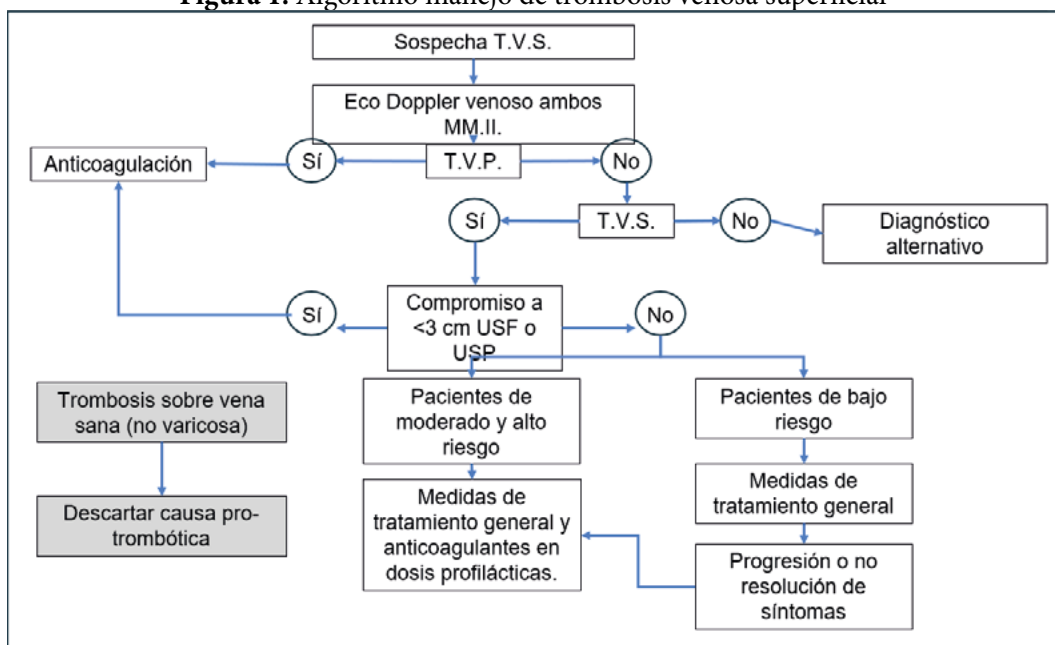
11.4.1; ¿Qué particularidades considerar para el tratamiento de la trombosis venosa superficial?

La trombosis venosa superficial (TVS) puede ocurrir en los miembros inferiores, habitualmente asociada a enfermedad varicosa, y en los miembros superiores generalmente relacionada a accesos venosos y a medicación endovenosa. La TVS de miembros inferiores se expresa como trombosis en las venas safena mayor, safena menor y safena accesoria. Para una revisión anatómica de los ejes venosos de miembros inferiores se sugiere consultar el Consenso de Patología Venosa SAC 2023⁽³⁷⁾.

La TVS es una patología frecuente, cuya incidencia real está probablemente subestimada. Un estudio poblacional determinó una incidencia anual de 6 casos por mil habitantes⁽³⁸⁾. Históricamente fue considerada una patología menor con escasa significación clínica, de curso autolimitado y de bajo riesgo⁽³⁸⁾. El valor clínico de la TVS superficial reside en que el 10% de ellas puede desarrollar complicaciones dentro de los 3 meses de su diagnóstico a partir de la recurrencia, progresión hacia una TVP o provocar un TEP. La TVS puede ser el primer indicio clínico de la presencia de una trombosis venosa profunda, ya que el 5 al 40% de las TVS se asocian con TVP pudiendo esta estar incluso en el miembro contralateral⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. Los factores de riesgo para el desarrollo de TVS son los mismos que para TVP. Sin embargo, el principal factor de riesgo para el desarrollo de una TVS es la presencia de várices. Por esto es clínicamente importante distinguir si la TVS ocurre en pacientes con un terreno varicoso predisponente o sobre venas previamente sanas. En ausencia de un terreno varicoso predisponente, la TVS puede ser el marcador de un estado de hipercoagulabilidad o patología oncológica⁽⁴³⁾.

Mientras la sospecha de la TVS se basa en la evaluación clínica y la presencia de dolor e inflamación subdérmica, la confirmación diagnóstica se debe realizar mediante la evaluación con eco-Doppler y la identificación del material trombótico endoluminal. Es de buena práctica la evaluación de ambos miembros inferiores y tanto del eje venoso superficial como profundo. Es importante explicitar la extensión y localización de la trombosis y su distancia respecto de la unión safeno-femoral, ya que de estas características dependerá la conducta terapéutica (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo manejo de trombosis venosa superficial



USF: unión safeno-femoral; USP: unión safeno-poplítea.

11.4.2 ¿Cómo y cuándo tratar una trombosis superficial de miembros inferiores?

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En todo paciente con TVS se debe descartar la presencia de trombosis venosa profunda concomitante tanto en el miembro afectado como en el contralateral.	I	C
En todo paciente con TVS se debe evaluar en forma clínica la posibilidad de que padezca un TEP.	I	C
En caso de identificarse la presencia de TVP y/o TEP, el manejo clínico y terapéutico debe ser el correspondiente a estos últimos.	I	C
En pacientes con TVS con bajo riesgo de complicaciones se recomienda utilizar medidas de soporte general y reevaluación en 7 a 10 días.	IIa	C
En pacientes con TVS de riesgo moderado o alto y en aquellos de bajo riesgo que progresaron a pesar del tratamiento sintomático, se recomienda utilizar medidas de soporte general asociada a rivaroxabán, fondaparinux o HBPM en dosis de profilaxis durante 30 a 45 días.	I	B
En pacientes con TVS a menos de 3 cm del eje venoso profundo o en aquellos pacientes de cualquier riesgo que progresaron a pesar de haber recibido tratamiento anticoagulante en dosis reducidas, se sugiere realizar tratamiento anticoagulante en dosis plenas durante 3 meses.	IIa	C

El tratamiento de la TVS debe tener como objetivo aliviar el dolor y síntomas dependientes de la inflamación y evitar la extensión y complicaciones propias de la patología. (Figura 1) Las medidas terapéuticas generales incluyen el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE), medias de compresión y compresas frías o calientes a fin de aliviar los síntomas. El uso de antibióticos no está indicado, a menos que existan signos claros de infección. Los AINE demostraron reducir el riesgo de ex-

tensión o recurrencia de la trombosis respecto del placebo, sin reducir el riesgo de eventos tromboembólicos mayores o alivio de los síntomas. Dado el eventual aumento de riesgo de sangrado asociado al uso de AINE, se desaconseja su empleo sistemático en pacientes en los que se considere la aplicación de tratamiento anticoagulante⁽⁴⁴⁾.

La decisión de anticoagular a un paciente depende del riesgo de progresión y complicaciones derivadas de la TVS. En este sentido podemos encontrar tres

grupos de riesgo:

Pacientes de bajo riesgo:

- Pacientes con trombosis alejadas más de 5 cm de la unión safeno-femoral o unión safeno-poplítea.
- Trombosis focal de menos de 5 cm de extensión.
- Pacientes sin factores de riesgo clínico para el desarrollo de enfermedad tromboembólica.

Pacientes de moderado riesgo:

- Pacientes con trombosis a más de 3 cm de la unión safeno-femoral o unión safeno-poplítea.
- Trombosis que afectan un segmento de 5 cm o más de extensión.
- Pacientes de bajo riesgo en los que progresa la trombosis o no presenta mejoría clínica con tratamiento conservador.
- Pacientes sin factores de riesgo clínico o anatómicos para el desarrollo de enfermedad tromboembólica.

Pacientes de alto riesgo:

- Trombosis inicialmente diagnosticada o que progresa dentro de los 3 cm de la unión safeno-femoral o safeno-poplítea.
- Trombosis que progresa a pesar del tratamiento en dosis profilácticas.
- TVS que recurre al completar el tratamiento en dosis profilácticas.
- TVS en pacientes con factores de riesgo para desarrollar ETV.

En el grupo de pacientes de bajo riesgo es razonable considerar un tratamiento conservador seguido de una reevaluación clínica y ecográfica dentro de los 7 a

10 días, a fin de determinar la respuesta al tratamiento⁽⁴⁵⁾.

El estudio CALISTO incluyó 3002 pacientes de moderado riesgo a quienes se aleatorizó a recibir fondaparinux 2,5 mg día o placebo durante 45 días. El estudio demostró una reducción del riesgo relativo del punto final primario (muerte, TEP sintomático, TVP sintomática, extensión o recurrencia de TVS al día 47) del 85% (IC 95: 72-92%; $p < 0,001$) sin evidenciar un aumento del riesgo de sangrado⁽⁴⁶⁾.

SURPRISE fue un estudio abierto, de no inferioridad, el cual aleatorizó a 472 pacientes con TVS y al menos un factor de riesgo de ETV a recibir fondaparinux 2,5 mg día o rivaroxabán 10 mg día durante 45 días. Rivaroxabán resultó no inferior a fondaparinux para el tratamiento de pacientes con TVS⁽⁴⁷⁾.

A diferencia del estudio CALISTO que enroló pacientes sin factores de riesgo, el estudio SURPRISE incluyó pacientes con al menos un factor de riesgo para desarrollar ETV. Sin embargo, ambos excluyeron pacientes con TVS a menos de 3 cm de la unión safeno-femoral, por lo cual aquellos con trombosis próximas al eje venoso profundo serían candidatos para recibir un tratamiento propio para pacientes con TVP^(46,47).

En pacientes que tuviesen deterioro de la función renal u otra contraindicación para recibir rivaroxabán, una alternativa es utilizar heparina no fraccionada en dosis de 10 000 a 12 500 UI por cuatro semanas, ya que estas dosis mostraron reducir en forma significativa el desarrollo de complicaciones⁽⁴⁸⁾.

Bibliografía

1. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011;364:861-869.
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e496S.
3. Akl EA, Ramly EP, Kahale LA, Yosuco VE, Barba M, Sperati F, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD006468.
4. Winters JP, Callas PW, Cushman M, Repp AB, Zakai NA. Central venous catheters and upper extremity deep vein thrombosis in medical inpatients: the Medical Inpatients and Thrombosis (MITH) Study. *J Thromb Haemost* 2015;13:2155-2160.
5. Bahl A, Mielke N, Xing Y. Risk of midline catheter-related thrombosis due to catheter diameter: An observational cohort study. *Thromb Res* 2023;228:172-180.
6. Bahl A, Alsbrooks K, Gala S, Hoerauf K. Symptomatic Deep Vein Thrombosis Associated With Peripherally Inserted Central Catheters of Different Diameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2023;29:10760296221144041
7. Jiang M, Li CL, Pan CQ, Cui XW, Dietrich CF. Risk of venous thromboembolism associated with totally implantable venous access ports in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:2253-2273.
8. Lipe DN, Qdaisat A, Rajha E, Al-Breiki A, Cruz Carreras MT, Chaftari P, et al. Characteristics and predictors of venous thrombosis recurrence in patients

- with cancer and catheter-related thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6:e12761.
9. Hakem R, Soudet S, Diouf M, Sevestre MA. Venous Thrombosis Recurrence After Catheter-Related Upper Extremity Deep Venous Thrombosis in Cancer Patients: A Retrospective Analysis. *Angiology* 2024;75:658-665.
 10. Elman EE, Kahn SR. The post-thrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis in adults: a systematic review. *Thromb Res* 2006;117:609-14.
 11. Thrombosis Canada. Central venous catheter-related deep vein thrombosis. [Internet]. Available from: https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical_guides?language=en-ca&guideID=CENTRALVENOUSCATHETERRELATEDDE
 12. Wang TF, Kou R, Carrier M, Delluc A. Management of catheter-related upper extremity deep vein thrombosis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2024;22:749-764.
 13. Kleinjan A, Di Nisio M, Beyer-Westendorf J, Camporese G, Cosmi B, Ghirarduzzi A, et al. Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis: a prospective management study. *Ann Intern Med* 2014;160:451-457.
 14. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AYY. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:796-800.
 15. Houghton DE, Billett HH, Gaddh M, Onadoko O, George G, Wang TF, et al. Risk of pulmonary emboli after removal of an upper extremity central catheter associated with a deep vein thrombosis. *Blood Adv* 2021;5:2807-2812.
 16. Fan F, Zou Y, Zhang S, Zhang Y, Lan B, Song Q, et al. Rivaroxaban in the Treatment of PICC-associated upper extremity venous thrombosis. *Clin Ther* 2017;39:1882-1888.
 17. Davies GA, Lazo-Langner A, Gándara E, Rodger M, Tagalakis V, Louzada M, et al. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res* 2018;162:88-92.
 18. Kovacs M, Wells PS, Rodger MA, Carrier M, Yeo E, Kovacs J, et al. A Prospective Study of Apixaban for Central Venous Catheter Associated Upper Extremity Deep Vein Thrombosis in Cancer Patients: Catheter 3. *Blood* 2022;140:1245-1246.
 19. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007;5:1650-1653.
 20. Espitia O, Raimbeau A, Planquette B, Katsahian S, Sanchez O, Espinasse B, et al. A systematic review and meta-analysis of the incidence of post-thrombotic syndrome, recurrent thromboembolism, and bleeding after upper extremity vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2024;12:101688.
 21. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;312:1122-1135.
 22. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2020;136:1433-1441.
 23. Central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients: Diagnosis and therapeutic management. *Arch Cardiovasc Dis* 2024;117:72-83.
 24. Rosa V, Chaar CIO, Espitia O, Otorola S, López-Jiménez L, Ruiz-Sada P, Verhamme P, Muñoz-Torrero JFS, Marchena PJ, Monreal M; RIETE Investigators. A RIETE registry analysis of patients with upper extremity deep vein thrombosis and thoracic outlet syndrome. *Thromb Res*. 2022 May;213:65-70.
 25. Hoexum F, Hoebink M, Coveliers HME, Wisselink W, Jongkind V, Yeung KK. Management of Paget-Schroetter Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;66:866-875.
 26. Spirk D, Sebastian T, Beer JH, Mazzolai L, Aujesky D, Hayoz D, y col. Role of age, sex, and specific provoking factors on the distal versus proximal presentation of first symptomatic deep vein thrombosis: analysis of the SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Intern Emerg Med* 2022;17:799-803.
 27. Bikdeli B, Carballo C, Trujillo-Santos J, Galanaud J, di Micco P, MD, Rosa V y col. Clinical Presentation and Short- and Long-term Outcomes in Patients With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis vs Proximal Deep Vein Thrombosis in the RIETE Registry. *JAMA Cardiol* 2022;7:857-865
 28. Franco L, Giustozzi M, Agnelli G, Becattini C. Anti-

- coagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017;15:1142-1154.
29. Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Geling O, He Q. The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012;55:550-561.
 30. Kirkkilesis G, Kakkos SK, Bicknell C, Salim S, Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD013422.
 31. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e556-e562
 32. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic therapy for vte disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021;160:e545-e608.
 33. Valerio L, Ambaglio C, Barone M, Ciola M, Konstantinides SV, Mahmoudpour SH et al. Recurrence risk after first symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis according to baseline risk factors. *TH Open* 2019;3:e58-e63
 34. Yamashita Y, Morimoto T, Muraoka N, Oyakawa T, Umetsu M, Akamatsu D, y col. ONCO DVT Study Investigators. Edoxaban for 12 months versus 3 months in patients with cancer with isolated distal deep vein thrombosis (ONCO DVT Study): an open-label, multicenter, randomized clinical trial. *Circulation* 2023;148:1665-1676.
 35. Ageno W, Bertù L, Bucherini E, Camporese G, Dentali F, Iotti M, et al. RIDTS study group. Rivaroxaban treatment for six weeks versus three months in patients with symptomatic isolated distal deep vein thrombosis: randomized controlled trial. *BMJ* 2022;379:e072623.
 36. Sartori M, Iotti M, Camporese G, Siragusa S, Imberti D, Bucherini E, et al. Six-week low-molecular-weight heparin versus 12-week warfarin for calf deep vein thrombosis: A randomized, prospective, open-label study. *Am J Hematol* 2024 May;99:854-861.
 37. Barrangú S, Auad L, Beigelman R, Bel A, Benitez S, Conde A, y cols. Consenso de patología venosa. *Rev Argent Cardiol* 2023;91:1-90.
 38. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, et al. STEPH Study Group. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831-838.
 39. Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, Caprini JA, Comerota AJ, Eklof B, et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg* 2007;46:25S-53S.
 40. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-224.
 41. Jørgensen CT, Brækkan SK, Førsum E, Pettersen HH, Tjønnfjord E, Ghanima W, et al. Incidence of venous thromboembolism, recurrence, and bleeding after isolated superficial vein thrombosis: findings from the Venous Thrombosis Registry in Østfold Hospital. *J Thromb Haemost* 2024;22:526-533.
 42. Roach RE, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood* 2013;122:4264-4269.
 43. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10-17.
 44. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 25;2(2):CD004982. doi: 10.1002/14651858.CD004982.pub6. PMID: 29478266; PMCID: PMC6953389.
 45. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD004982.
 46. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-1232.
 47. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Jersemann K, et al. SURPRISE investigators. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e105-e113.
 48. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, Camporese G, Rosso F, Mosena L, et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002;87:523-527.

Anti-factor XI. ¿El futuro?

12. ANTI-FACTOR XI. ¿EL FUTURO?

El punto de inflexión más importante en la historia de los anticoagulantes fue el desarrollo de los ACOD, con ventajas que han llevado al reemplazo casi completo de los AVK y, en muchos casos también, de la HBPM. Sin embargo, todavía tienen limitaciones: escenarios clínicos donde los resultados fueron desfavorables (reemplazos valvulares mecánicos, síndrome antifosfolípido), pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal, áreas donde no se ha demostrado de forma adecuada su eficacia (obesidad, fibrilación auricular [FA] asociada a estenosis mitral), y en el contexto de ciertas interacciones potentes con otros medicamentos^(1,2). En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de anticoagulantes más eficaces y con un mejor perfil de seguridad. Esto impulsó la búsqueda de nuevos anticoagulantes con la estrategia de identificar un fármaco que actúe en la formación y propagación del trombo patológico y que sea menos esencial en la hemostasia fisiológica. Con cierta evidencia de que la vía de contacto contribuye al desarrollo de trombosis, el FXI ha recibido especial atención para el desarrollo de nuevos anticoagulantes con un perfil de seguridad mejorado en comparación con los anticoagulantes que actúan inhibiendo múltiples factores de coagulación o factores de la vía final común⁽³⁾.

Papel del FXI en trombosis: En el modelo celular de la cascada de la coagulación se tiene en cuenta que la trombina actúa diferente de acuerdo con la concentración en que está presente. En la etapa de iniciación se generan pequeñas cantidades de trombina que son insuficientes para formar un coágulo de fibrina estable, pero imprescindibles para activar el sistema. En la segunda etapa de amplificación, estas pequeñas cantidades de trombina activan los cofactores y fosfolípidos de las plaquetas favoreciendo la acción del FXa sobre la trombina. En la etapa final, la trombina generada por el complejo protrombinasa es capaz de activar al FXI. El FXI generado contribuye amplificando el proceso, por la formación de grandes cantidades de trombina, conocido como: “estallido de trombina”; necesario para transformar el fibrinógeno en fibrina⁽⁴⁾. La trombosis generada por daño de la pared vascular expone el factor tisular (FT), generando un estallido de trombina local suficiente para formar un trombo hemostático efectivo que normalmente se autolimita sin requerir amplificación. En las trombosis patológicas, el FXI

es activado por la trombina resultante de la vía del FT y media la fase de amplificación necesaria para el estallido de trombina y el crecimiento del trombo dentro del vaso⁽⁵⁾.

Inhibidores del FXI: En la actualidad se encuentran en desarrollo múltiples fármacos dirigidos contra el FXI, que se pueden clasificar en 3 principales categorías según su estructura química: oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas. Las propiedades farmacológicas se describen en la Tabla 1⁽⁶⁾. Actualmente se dispone de datos de ensayos clínicos de fase 2 sobre los inhibidores del FXI/XIa (iFXI) en distintos escenarios clínicos como profilaxis de ETV, prevención del ictus en FA, tras infarto de miocardio y tras ictus no cardioembólico.

Ensayos clínicos fase 2 en prevención de ETV: Los primeros resultados de eficacia y seguridad provienen de estudios en el contexto de prevención de ETV en cirugía ortopédica mayor. Un metanálisis, que incluyó a 2269 pacientes de 4 ensayos clínicos aleatorizados que compararon un iFXI (un oligonucleótido antisentido [IONIS-FXIRx], dos anticuerpos monoclonales (osocimab y abelacimab) y dos moléculas pequeñas (milvexián y asundexián) versus trombopprofilaxis convencional con HBPM en cirugía ortopédica mayor, halló que la inhibición del factor XI estaba vinculada a una reducción sustancial (OR 0,50; IC 95%: 0,36-0,69) de TEV asintomático y sintomático, y a una reducción aún mayor del riesgo de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante (SNMCR) (OR 0,41; IC 95%: 0,22-0,75)⁽⁷⁾.

Otro interesante escenario de evaluación de los iFXI es la enfermedad renal crónica, ya que son fármacos con mínima (o ninguna) excreción renal. Varios estudios fase 2 controlados con placebo han revelado que la hemodiálisis no tiene efecto sobre la farmacocinética del iFXI, que es capaz de reducir eficazmente la coagulación en el circuito de diálisis, con un perfil de seguridad promisorio^(8,9).

Un ensayo clínico de fase 2 de xisomab 3G3 evaluó seguridad y eficacia en la prevención de trombosis asociada a catéteres en pacientes con cáncer bajo quimioterapia. En 11 pacientes que recibieron una sola dosis de xisomab 3G3 después de la colocación del catéter, se observó una incidencia menor de trombosis asociada a catéter, sin complicaciones hemorrágicas⁽¹⁰⁾.

Tabla 1. Propiedades farmacológicas de nuevos anticoagulantes dirigidos al factor XI/Xia. Traducido y adaptado de⁽⁶⁾

	Anticuerpos monoclonales	Moléculas pequeñas	Oligonucleótidos antisentido
Mecanismo	Se une e inhibe el FXI/FXIa	Se une e inhibe el FXI/FXIa	Bloquea la biosíntesis del FXI
Vía de administración	IV o SC	IV, oral	SC
Frecuencia	Mensual	1-2 veces al día	Semanal a mensual
Inicio de acción	Rápido (horas-días)	Rápido (min-horas)	Lento (semanas)
Eliminación	Lenta (semanas)	Rápido (min-horas)	Lento (semanas)
Excreción renal	No	Mínima	No
Metabolismo CYP	No	Sí	No
Interacciones farmacológicas	No	Sí	No
Fármacos	Abelacimab MK-2060 Osocimab Xisomab 3G3 REGN9933 REGN7508	Asundexián Milvexián ONO-7684 EP-7041 BMS-962212	Fesomersen IONIS-FXI

FXI/FXIa: factor once/factor once activado; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; CYP: citocromo.

Ensayos clínicos en curso fase 3 para tratamiento de ETV: Dos ensayos clínicos fase 3 aleatorizados, abiertos, con adjudicación eventos ciego se encuentran en la actualidad reclutando pacientes con ETV y cáncer para comparar la eficacia y seguridad de abelacimab (150 mg de administración IV, seguido de 150 mg por mes por vía subcutánea) versus un régimen anticoagulante convencional. El estudio ASTER (NCT05171049) estima enrolar 1655 pacientes con cáncer activo (excluyendo cáncer de piel) y TEV, y utiliza como comparador apixabán (dosis convencionales de 10 mg cada 12 horas durante 7 días y 5 mg cada 12 horas luego de este período)⁽¹¹⁾. El estudio MAGNOLIA (NCT05171075) estima aleatorizar a 1020 pacientes con cáncer gastrointestinal/

genitourinario y TEV utilizando como comparador la dalteparina⁽¹²⁾.

Comentarios finales

A pesar de las grandes ventajas que brindan los ACOD, aún quedan necesidades clínicas insatisfechas para los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante. El sistema de contacto, especialmente el FXI, mostró tener un papel importante en el desarrollo de trombosis sin afectar demasiado la hemostasia. Los iFXI están siendo estudiados en distintos escenarios y varios estudios clínicos de fase 2 han sido publicados con resultados alentadores. Esto requiere la confirmación en estudios de fase 3 cuyos resultados debemos esperar para sacar conclusiones.

Bibliografía

1. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeu-sler, K et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antago-nist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrilla-tion. *Europace* 2021;23:1612-1676.
2. Dufrost V, Wahl D, Zully S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of ran-domized controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2021;20: 102711.
3. Zhang H, Löwenberg EC, Crosby JR, MacLeod AR, Zhao C, Gao D et al. Inhibition of the intrinsic coagu-lation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood* 2010;116: 4684-4692.
4. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-965.
5. De Caterina R, Prisco D, Eikelboom JW. Factor XI inhibitors: cardiovascular perspectives. *Eur Heart J* 2023;44:280-292.

6. Prakash S, Mares AC, Porres-Aguilar M, Mukherjee D, Barnes GD. Factor XI/XIa inhibitors for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolism: A narrative review. *Vasc Med* 2024;29:85-92.
7. Presume J, Ferreira J, Ribeiros R, Mendes M. Achieving higher efficacy without compromising safety with factor XI inhibitors versus low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery-Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2022;20: 2930-2938.
8. Walsh M, Bethune C, Smyth A, Tyrwhitt J, Jung SW, Yu RZ, et al . Phase 2 Study of the Factor XI Antisense Inhibitor IONIS-FXIRx in Patients With ESRD. *Kidney Int Rep* 2021;7: 200-209.
9. Weitz JI, Tankó LB, Floege J, Fox KAA, Bhatt DL, Thadhani, R et al. Anticoagulation with osocimab in patients with kidney failure undergoing hemodialysis: a randomized phase 2 trial. *Nat Med* 2024;30: 435-442.
10. Pfeffer MA, Kohs TCL, Vu HH, Jordan KR, Wang JSH, Lorentz CU, et al. Factor XI Inhibition for the Prevention of Catheter-Associated Thrombosis in Patients With Cancer Undergoing Central Line Placement: A Phase 2 Clinical Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2024;44:290-299.
11. Anthos Therapeutics, Inc. A study comparing abelacimab to apixaban in the treatment of cancer-associated VTE (ASTER). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05171049>. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05171049 (Acceso: 8 septiembre 2024)
12. Anthos Therapeutics, Inc. A study comparing abelacimab to dalteparin in the treatment of gastrointestinal/genitourinary cancer and associated VTE (MAGNOLIA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05171075>. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05171075 (Acceso: 8 de septiembre 2024).

Gestión institucional del paciente con patología trombótica: clínicas de anticoagulación y grupos de respuesta rápida al embolismo de pulmón

CAPÍTULO 13. GESTIÓN INSTITUCIONAL DEL PACIENTE CON PATOLOGÍA TROMBÓTICA: CLÍNICAS DE ANTICOAGULACIÓN Y GRUPOS DE RESPUESTA RÁPIDA AL EMBOLISMO DE PULMÓN

13.1 Papel de las clínicas de anticoagulación para el manejo de los antagonistas de la vitamina K y ACOD

Las clínicas de anticoagulación (CAC) surgen en la década de 1950 en los Países Bajos para mejorar el control de anticoagulación de los dicumarínicos o AVK. El concepto se basaba en la necesidad de hacer la monitorización del tratamiento anticoagulante para los AVK mediante un equipo de profesionales dedicados especialmente al cuidado de estos pacientes complejos⁽¹⁻³⁾. Uno de los primeros estudios centrados en esta ventaja de las CAC en 271 pacientes anticoagulados con AVK por reemplazo valvular mecánico, demostró una reducción de las complicaciones hemorrágicas de 4,9 a 1% por año y de los eventos trombóticos de 6,6 a 0,6% anual⁽⁴⁾.

En la actualidad, con el advenimiento de los nuevos anticoagulantes directos, que no requieren monitorización de actividad anticoagulante, se ha cuestionado el papel de las CAC para el seguimiento del paciente con TVP o TEP. De hecho, con los agentes directos se promociona como una ventaja la independencia del tedioso control mensual del análisis de sangre. Sin embargo, el objetivo de una CAC no es simplemente realizar un control de laboratorio, sino más bien proporcionar atención integral y sistematizada al paciente con cualquiera de los anticoagulantes orales, ya sean AVK o ACOD^(5,6). Esto permite brindar una mejor calidad de atención integral, asesorar al paciente en términos de suspensión y manejo del tratamiento anticoagulante en ocasiones especiales, independientemente del agente que decidamos utilizar como antitrombótico.

La diversidad de fármacos anticoagulantes que tenemos hoy permite elegir, entre un variado panel, cuál es el que mejor se adapta a nuestro paciente. Para hacerlo, el médico prescriptor debe conocer las diferentes formulaciones, interacciones, contraindicaciones, modificaciones/ajuste de dosis, esquemas de suspensión ante situaciones imprevistas de cada uno de los anticoagulantes disponibles que decida utilizar. De otra manera, existe la chance de exponer a nuestros pacientes a un riesgo de recurrencia de ETV o a eventos de sangrado. Sin dudas, la posibi-

lidad de iniciar un tratamiento anticoagulante por parte de médicos generales no habituados a instruir a este tipo de pacientes obliga hoy a las clínicas de anticoagulación a redimensionarse, con nuevos papeles en el manejo de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales que ya no necesitan un control del RIN. Estos consultorios, manejados por expertos en hemostasia, permiten el asesoramiento a médicos y pacientes con respecto la suspensión de tratamiento para procedimientos invasivos, elección de dosis ajustada del ACOD, modificación de dosis según la función renal o interferencia medicamentosa y manejo de eventos de sangrado. Una CAC implica un cuidado coordinado por un grupo de profesionales de la salud que recibe sujetos bajo tratamiento anticoagulante. Su función es lograr el manejo organizado y sistemático de esta población lábil para evitar complicaciones trombóticas y hemorrágicas. En la Argentina existen centros exclusivos de atención para pacientes anticoagulados que poseen elevados estándares de calidad⁽⁷⁾. Son un modelo de atención sanitaria integral que brinda educación para pacientes, impartida por médicos especialistas con formación continua y experiencia en manejo de los diferentes anticoagulantes orales; que además cuentan con un laboratorio que utiliza metodología fiable, reactivos calibrados y controles de calidad internos y externos para la supervisión de los AVK u otros anticoagulantes. Una de las ventajas de las unidades de anticoagulados es que consiguen un considerable ahorro en recursos destinados a la salud. Otro aspecto que ha tomado gran importancia en el último tiempo es que las CAC ayudan a mejorar la calidad de vida del paciente anticoagulado en relación con el grado de satisfacción y reducción del estrés por estar con este tratamiento^(8,9). Se ha considerado que una percepción negativa del paciente sobre el tratamiento anticoagulante, especialmente si no se siente cómodo con su atención médica, repercute en la estabilidad de la anticoagulación, la adherencia al tratamiento y en definitiva en la calidad de vida⁽¹⁰⁾. En este aspecto, las CAC modernas, por ser más amigables y eficientes, han mostrado un beneficio al generar confianza, sensación de bienestar y mayor contención del paciente anticoagulado. Para mantener el control del paciente recientemente anticoagulado con los nuevos anticoagulantes directos se ha sugerido que la primera consulta programada sea 48 a 72 horas posterior al inicio del trata-

miento anticoagulante a fin de evaluar adherencia y tolerancia. Las posteriores consultas deben realizarse al mes y luego cada 3-6 meses dependiendo de la función renal y de las características del paciente, así como cada vez que surja un sangrado, un procedimiento que requiera la interrupción de la anticoagulación o alguna duda sobre el tratamiento con ACOD⁽¹¹⁾. Si se mantiene sin complicaciones, se debe programar el control al menos dos veces por año con estudios de laboratorio, que deben incluir un hemograma con recuento de plaquetas, hepatograma y creatinina en sangre. Debido a que no se realizan monitorizaciones mensuales de actividad del anticoagulante, es posible esperar con el uso de ACOD una menor adherencia al tratamiento. Se podría esperar que alrededor del 30% de los pacientes en tratamiento crónico anticoagulante tendrán una pobre adherencia y persistencia al tratamiento, y esto se asocia a más complicaciones trombóticas y mayor mortalidad⁽⁸⁾. La mala adherencia y abandono de la anticoagulación es un riesgo tanto para los AVK como para los ACOD. En tratamientos crónicos de cualquier medicamento se calcula que entre 25 y 35% de los pacientes abandonará dicho tratamiento en el curso de un año⁽¹²⁾. La ausencia del contacto mensual con el médico y el costo más elevado son dos dificultades adicionales que presentan los nuevos agentes directos. En aquellos pacientes poco adherentes al tratamiento, que olvidan con frecuencia la toma del anticoagulante, es preferible rotar el medicamento a warfarina, cuya vida media prolongada de 40 horas permite mantener en forma más estable el efecto anticoagulante en el tiempo ante olvidos o suspensiones involuntarias. Otras recomendaciones sugeridas para optimizar la adherencia es educar a los pacientes sobre la importancia del tratamiento anticoagulante y alertar sobre las consecuencias de su abandono. En cuanto a los AVK, los controles deben lograr un tiempo en rango terapéutico mayor del 65%. Esto aseguraría que se exponga al paciente al menor riesgo posible de complicaciones trombóticas y hemorrágicas incluso con la mitad de mortalidad y de eventos de sangrado mayor comparado con pacientes con un tiempo en rango menor^(7,12,13). En algunos informes, el TRT (tiempo en rango terapéutico) de las CAC es al menos 10% mejor que el manejo clínico no especializado, cuyo valor promedio está en un TRT del 50%⁽¹²⁾. Esta ventaja del control a través de centros especializados se ha puesto

de manifiesto en guías y consensos internacionales. Un metanálisis de 8 estudios, realizado en los Estados Unidos, que incluyó 22 237 pacientes con FA tratados con warfarina, halló un promedio de TRT superior en las clínicas de anticoagulación (63%) comparado con el manejo clínico de médicos no especialistas en anticoagulación (51%)⁽¹⁴⁾. De ser posible, se debería instrumentar un *software* que permita el cálculo del TRT en cada consulta para poder intervenir en caso de valores inadecuados con controles más frecuentes, reinstrucción o soporte familiar más cercano⁽¹⁵⁾.

En definitiva, el paciente anticoagulado debe tener un lugar de contacto para resolver una complicación relacionada con el tratamiento anticoagulante, ya sea trombótica o hemorrágica. También podrá consultar en todo momento sobre cómo suspender el tratamiento en forma segura ante una cirugía o un procedimiento odontológico y, especialmente, sobre cuándo reiniciarlo sin riesgo de sangrado. La clínica de anticoagulación puede ser una herramienta útil para reforzar la eficacia y seguridad de los ACOD. Tienen disponibilidad para la consulta con un especialista en anticoagulación y para un rápido control ambulatorio después de ser evaluados en la emergencia con el tratamiento inicial. Tienen la posibilidad de una educación sistemática del paciente que comienza un tratamiento con estos agentes, sin necesidad de concurrir todos los meses al control de sangre. En este sentido la clínica es fundamental para el asesoramiento de médicos y pacientes al momento de seleccionar el anticoagulante ideal, la dosis y duración del tratamiento para cada caso. El médico a cargo debe considerar el tiempo en rango terapéutico si el paciente estaba medicado con un AVK. Para los anticoagulantes directos debe evaluar la adherencia al tratamiento u si la dosis es la adecuada. Y para ambos las indicaciones y contraindicaciones de cada medicamento, el riesgo de sangrado, los costos y disposición del paciente para controles frecuentes^(16,17).

Las clínicas de anticoagulación deben reforzar y estimular la adherencia y persistencia al tratamiento anticoagulante. Se sabe que, con el tiempo, como en todo tratamiento crónico, se pierde la *compliance* (cumplimiento normativo) con la ingesta de la medicación, especialmente si el paciente no percibe un beneficio clínico con el uso del anticoagulante. También deben ayudar a minimizar los riesgos de san-

grado adaptando la consulta para resolver dudas en cada paciente individual; y, ante la eventualidad de una hemorragia, es el lugar natural de consulta sobre uso de fármacos prohemostáticos y, eventualmente, de agentes reversores específicos. En la clínica de anticoagulación se debe expandir el conocimiento sobre el uso correcto de los ACOD, que se modifica permanentemente, y así evitar errores comunes que hemos visto en profesionales no habituados a manejar estos medicamentos.

¿Que debe hacer una clínica de anticoagulación?

- a) Seguimiento cuidadoso y personalizado del paciente, con registros adecuados. Idealmente debería contactarse por algún medio a aquel paciente que deja de concurrir a los controles planeados. En algunas instituciones existe la posibilidad de que el paciente anticoagulado tenga una alerta en la historia clínica electrónica para detectarlo tempranamente ante una consulta de urgencia o en el caso de una internación y que se dé aviso al Servicio de Hematología.
- b) Educación continua del paciente, con compromiso de su entorno para formar un vínculo responsable.
- c) Comunicación permanente con otros especialistas. Posibilidad de contacto con el centro de salud en todo momento para resolver la urgencia, en caso de un evento hemorrágico o trombótico. Posibilidad de concurrir a un control como demanda espontánea para atención de emergencia.
- d) Normas de manejo y adecuada monitorización de la anticoagulación y de factores de riesgo de sangrado que permiten ajustar la dosis de un anticoagulante y, eventualmente, rotar de uno a otro agente en forma dinámica.

Para la educación del paciente se pueden usar diferentes elementos que suelen estar disponibles en las CAC:

- **Cartilla del paciente:** con indicaciones claras y simples acerca de cómo proceder ante una urgencia. En la cartilla debe constar el nombre del anticoagulante que utiliza y su dosis, junto con el valor del RIN en los AVK, el diagnóstico por el que está anticoagulado y el rango buscado de tratamiento. En el caso de los ACOD debe figurar la dosis y los parámetros de función renal y hepática. En ambos casos debe constar también el tiempo estimado de duración de la anticoagulación, si tiene alto riesgo

tromboembólico o de sangrado y alguna forma de contacto con el médico en caso de urgencia.

- **Consentimiento informado:** se puede obtener un documento firmado por el paciente al explicarle en qué consiste el tratamiento anticoagulante y sus implicaciones. Debe comprender los riesgos y beneficios de ese tratamiento y ser corresponsable de él, junto con el equipo de salud que lo asiste.

- **Organizadores-identificadores:** elementos que lo ayudarán a mejorar su adherencia al tratamiento, como pastilleros, pulseras o tarjetas de identificación. Se puede colocar un cartel autoadhesivo en el carnet de la obra social o documento personal que lo identifique como paciente anticoagulado.

13.2 Equipos de respuesta rápida a la embolia de pulmón (Grupo PERT)

A pesar de grandes avances en las áreas de diagnóstico, estratificación y terapéutica, el TEP continúa siendo una enfermedad desafiante con alta morbimortalidad y una incidencia que ha ido en aumento en las últimas dos décadas^(18,19). La estratificación pronóstica de los pacientes es un paso clave para determinar la terapéutica correspondiente, y -en muchas situaciones- la interpretación del abordaje más apropiado se complejiza por comorbilidades del paciente, recursos del centro y la evidencia disponible que sostiene cada estrategia. Particularmente, los pacientes con TEP de riesgo intermedio representan un claro desafío, ya que abarcan una población heterogénea definida por la presencia de 1 o más criterios: disfunción del VD, alteración de marcadores humorales o puntaje elevado en escalas pronósticas (PESI III-IV o sPESI \geq 1) para los cuales aún no hay ensayos controlados aleatorizados de grandes poblaciones que nos permitan entender el mejor balance entre riesgo/beneficio de diferentes terapéuticas: anticoagulación, reperfusión con líticos sistémicos, reperfusión invasiva endovascular, líticos dirigidos por catéter, entre otros. Si bien existen estudios en marcha que ofrecerán evidencia para encontrar el lugar de diferentes estrategias de reperfusión (HI-PEITHO, PEERLESS, PEITHO-3) en esta población de riesgo intermedio-alto, hoy continúa siendo compleja la toma de decisiones en este tipo de escenarios⁽²⁰⁻²²⁾. Comprender las fortalezas y debilidades de cada una de las opciones posibles y ajustarlas a la complejidad del paciente requiere un abordaje multidisciplinario de evaluación y discusión. En tal

contexto es necesario integrar más información en pos de identificar pacientes en los que el tratamiento anticoagulante no podrá evitar el colapso hemodinámico, o el desarrollo de complicaciones crónicas posteriores, como la HTP o la HPTEC. La identificación de pacientes con riesgo intermedio-alto que poseen más chance de evolucionar en forma tórpida desde el punto de vista hemodinámico, o que poseen más riesgo de desarrollar complicaciones crónicas es otra área para el desarrollo de evidencia. Si bien hoy podemos usar puntaje NEWS, ácido láctico, puntaje FAST o Bova, o utilizar más mediciones ecocardiográficas para tratar de seleccionar candidatos a estrategias de reperfusión invasivas (excluyendo el uso de trombolíticos sistémicos), esto se realiza de manera artesanal y basado en la interpretación de expertos, con poca evidencia que respalde la mejor estrategia de estratificación y la más apropiada conducta terapéutica.

En respuesta a esta necesidad se han desarrollado unidades de evaluación y tratamiento del tromboembolismo pulmonar agudo, denominadas PERT, por sus siglas en inglés (*Pulmonary Embolism Response Team*)⁽²³⁾. Los grupos PERT poseen como finalidad reducir la heterogeneidad en la toma de decisiones, mejorar la estratificación pronóstica del TEP, guiar en la decisión de implementar estrategias invasivas, desarrollar propuestas de educación y entrenamiento institucional en el área de manejo de la ETV y colaborar en la toma de decisiones individualizadas ajustadas a los recursos disponibles en cada institución⁽²⁴⁾. La composición de estos grupos multidisciplinarios puede variar en función de cómo está organizado el cuidado de pacientes con ETV, la complejidad de la institución y el volumen de trabajo; pero la mayoría de estas estructuras reúnen a profesionales de las áreas de cardiología, hemodinamia (cardiología intervencionista), cirugía vascular, neumonología, cuidados críticos, medicina interna, emergencias, diagnóstico por imágenes, farmacología clínica, hematología, laboratorio y farmacia. El

principal desafío de cualquier esquema PERT es la identificación de profesionales con el compromiso y disponibilidad para involucrarse 24/7 para la discusión y asistencia al equipo médico tratante de turno en la toma de decisiones respecto de estos pacientes. Independientemente de reuniones académicas programadas y periódicas del grupo, el equipo se ensambla ante la alerta de un paciente con diagnóstico ETV con determinados criterios definidos por el equipo de trabajo⁽²⁵⁾.

La adopción de estos equipos multidisciplinarios ha ido en incremento en la última década, e incluso posee una recomendación a favor Clase IIa, Nivel de evidencia C por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en sus últimas guías de manejo de TEP⁽¹⁸⁾.

Si bien la evidencia con respecto a los beneficios sobre puntos finales de interés para los pacientes de los grupos PERT es limitada, existen algunas publicaciones que sobre la base de datos observacionales han hallado una reducción en el tiempo entre el triaje en emergencias y el diagnóstico de ETV, menor tiempo entre la sospecha diagnóstica y el inicio del tratamiento con heparina, menor estadía en áreas críticas y menor tiempo de hospitalización^(26,27). Otros estudios observacionales también hallaron que la implementación de grupos PERT aumentó el uso de estrategias de reperfusión dirigidas por catéter sin cambios en la tasa de sangrado^(28,29). Si bien algunos estudios han encontrado un impacto positivo de estos equipos multidisciplinarios en términos de mortalidad a los 30 días y mortalidad intrahospitalaria⁽²⁶⁾, existen otros estudios con evidencia contradictoria⁽³⁰⁾. Más allá de esta falta de evidencia en reducción de puntos finales “duros” como mortalidad, los grupos PERT brindan un esquema de mayor consenso para la toma de decisiones, más homogéneo, más alineado con la mejor evidencia médica disponible y más centrado en la persona, por lo que son importantes iniciativas institucionales para ser desarrolladas en todos los centros que se enfrentan al complejo mundo de toma de decisiones en TEP agudo.

Bibliografía

1. Nelson WW, Wang L, Baser O, Damaraju CV, Schein JR. Out-of-range INR values and outcomes among new warfarin patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Clin Pharm* 2015;37:53-59.
2. Hawes EM. Patient Education on Oral Anticoagulation. *Pharmacy (Basel)*. 2018;6:34.
3. Fihn SD. Aiming for safe anticoagulation. *N Engl J Med* 1995;333:54-55.
4. Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P, Galli M, Remuzzi A, Parenzan L, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 1993;69:316-320.
5. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:206-232.
6. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e120S-e151S.
7. Ceresetto JM, Duboscq C, Korin J, Fondevila C, Casais P, Rossi A, y col. Consenso Argentino en gestión efectiva de clínicas de anticoagulación para el uso de antagonistas de la vitamina K. *Medicina (B Aires)* 2020;80:1-26.
8. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005;128:513-519.
9. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-e88S.
10. Hasan SS, Sunter W, Ahmed N, Royle-Pryor A, Brkic A, Ahmed R, et al. A comparison of warfarin monitoring service models. *Res Social Adm Pharm* 2019;15:1236-1242.
11. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2:3257-3291.
12. Barnes GD, Kline-Rogers E, Graves C, Puroll E, Gu X, Townsend K, et al. Structure and function of anticoagulation clinics in the United States: an AC forum membership survey. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46:7-11.
13. Garcia DA, Schwartz MJ. Warfarin therapy: tips and tools for better control. *J Fam Pract* 2011;60:70-75.
14. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;15:244-252.
15. Berrettini M. Anticoagulation clinics: The Italian experience. *Haematologica* 1997;82:713-717.
16. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:187-205.
17. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167:239-245.
18. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
19. Barco S, Valerio L, Ageno W, Cohen AT, Goldhaber SZ, Hunt BJ, et al. Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000-18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database. *Lancet Respir Med* 2021;9:33-42.
20. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, Ní Ainle F, Jaff MR, Chauhan N, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J* 2022;251:43-53.
21. Gonsalves CF, Gibson CM, Stortecky S, Alvarez RA, Beam DM, Horowitz JM, et al. Randomized controlled trial of mechanical thrombectomy vs catheter-directed thrombolysis for acute hemodynamically stable pulmonary embolism: Rationale and design of the PEERLESS study. *Am Heart J* 2023;266:128-137.
22. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, Barco S, Binder H, Chatellier G, et al. Reduced-Dose Intravenous Thrombolysis for Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: Rationale and Design of the

- Pulmonary Embolism International THrOmbolysis (PEITHO)-3 trial. *Thromb Haemost* 2022;122:857-866.
23. Bottaro FJ. Grupos PERT: buscando la excelencia. *Front En Med*. 2022;17:143-144.
 24. Bejjani A, Khairani CD, Campia U, Piazza G. Pulmonary Embolism Response Teams: Theory, Implementation, and Unanswered Questions. *J Clin Med* 2022;11:6129.
 25. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams. *Circulation* 2016;133:98-103.
 26. Wright C, Elbadawi A, Chen YL, Patel D, Mazzillo J, Acquisto N, et al. The impact of a pulmonary embolism response team on the efficiency of patient care in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48:331-335.
 27. Annabathula R, Dugan A, Bhalla V, Davis GA, Smyth SS, Gupta VA. Value-based assessment of implementing a Pulmonary Embolism Response Team (PERT). *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:217-225.
 28. Rosovsky R, Chang Y, Rosenfield K, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, et al. Changes in treatment and outcomes after creation of a pulmonary embolism response team (PERT), a 10-year analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47:31-40.
 29. Kabrhel C, Rosovsky R, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, Sundt T, et al. A Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team: Initial 30-Month Experience With a Novel Approach to Delivery of Care to Patients With Submassive and Massive Pulmonary Embolism. *Chest* 2016;150:384-393.
 30. Jen WY, Kristanto W, Teo L, Phua J, Yip HS, MacLaren G, et al. Assessing the Impact of a Pulmonary Embolism Response Team and Treatment Protocol on Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism. *Heart Lung Circ* 2019;29:345-353.

Conflictos de interés: Ignacio Bluro declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc). Cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria (Bagó, Janssen, Roche, Boehringer Ingelheim).

José Ceresetto declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc). Recibir apoyo para participar de programas educativos o actividades. Cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria. Recibir apoyo y financiación para una investigación (Sanofi, Astra Zeneca, Goby, Baliarda, Abbott, Novo Nordisk, Werfen, Stendal, Casasco, Gador, Elea).

Federico Bottaro declara cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria y recibir apoyo y financiación para una investigación.

María Esther Aris Cancela declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc). Recibir apoyo para participar de programas educativos o actividades y cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria (Boehringer Ingelheim).

Sergio Baratta declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) y cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria (Novo Nordisk, Bristol).

Fernando Belcastro declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) y cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria (Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim).

Patricia Casais declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) (Sanofi).

Paulo Colimodio declara cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria (Roemmers, Siegfried, Europharm).

Ricardo Costantini declara recibir fondos para la organización de eventos científicos o no científicos (Debene, Biosud, Biotronik, MTGGroup, Siprotec, Tecnology, Unifarma, Roemmers, Boston Scientific, Medical World SA).

Daniel Fassi declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) (Raffo).

Alejandra Ferro declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc). Cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria. Estar empleado en otra función para una compañía farmacéutica. Fondos para la formación profesional del personal mediante asistencia a cursos o congresos (Bagó, Sigfried, Elea y Sanofi).

Carlos Fondevila declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) (Pfizer).

Esteban Gándara declara cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria (Bayer, Pfizer, Sanofi, Elea, Roemmers).

Carla Giumelli declara cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria (Roemmers).

Héctor Gómez Santa María declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) y cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria (Raffo, Janssen).

Nicolás González declara ser asesor científico (Bagó).

Carina Gumpel declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) y cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria (Sanofi).

Jorge Korín declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) y recibir apoyo para participar de programas educativos o actividades (Janssen, Sanofi).

Alejandra Martí declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) (Gador, Janssen).

Verónica Privitera declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) (Raffo, Bayer, Boehringer).

Dolores Puentes declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) y cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria (Janssen, Boehringer, Bayer, Pfizer, Glaxo).

Claudio Rosa declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc) (Novo Nordisk).

Andrea Rossi declara recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc). Recibir apoyo para participar de programas educativos o actividades y cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria (Sanofi, Bristol, CSL VIFOR, Sanofi, Nolter, Raffo, Catedral, Roche, Diagnostica, Eurofarma).



REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar

REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar