Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Diagnóstico y tratamiento.

Protocolo : **4.3**
1ª Versión: 29.10.05
Revisión: 09.11.18

Dirigido a: Médicos
Aprobado por el Cuadro Médico

1. OBJETIVO

Homogeneizar la práctica ante un paciente con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

2. CONTENIDO DEL PROTOCOLO

- **Diagnóstico del Tromboembolismo pulmonar (TEP)**
  - Sospecha clínica de TEP
  - Algoritmo diagnóstico en pacientes inestables con sospecha de TEP
  - Algoritmo diagnóstico en pacientes estables con sospecha de TEP
  - Situaciones especiales en el diagnóstico del TEP
- **Diagnóstico de la Trombosis venosa profunda (TVP)**
  - TVP de extremidades inferiores (EEII)
  - TVP de extremidades superiores (EESS)
- **Manejo de los pacientes con TVP en Urgencias**
  - Escala Has-Bled (riesgo hemorrágico) para AC x FA o para ETV
  - TVP distal
  - TVP proximal
  - TVP a nivel de venas ilíacas
- **Manejo de los pacientes con TEP en Urgencias**
  - Índice de severidad embolia pulmonar (PESI)
  - TEP bajo riesgo y con bajo riesgo hemorrágico
  - TEP alto riesgo y/o con alto riesgo hemorrágico
  - TEP en paciente inestable
  - TEP recurrente
  - Pacientes con cáncer activo
  - Situaciones especiales
- **Estudios para despistaje de trombofilia congénita**
- **Tratamiento de la enfermedad tromboembólica**
  - **Tratamiento anticoagulante**
    - HBPM
    - Anticoagulantes orales
    - Interacciones de los anticoagulantes orales
  - **Consideraciones especiales en el tratamiento**
  - **Trombolisis**
  - **Interrupción de vena cava inferior**
  - **Recomendaciones al alta acerca de la duración del tratamiento anticoagulante**
  - **Aspirina/rivaroxabán para tratamiento indefinido de la ETV**
- **Índice de abreviaturas**
- **Bibliografía**

3. DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP)

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son disnea, dolor pleurítico, taquipnea y taquicardia, aunque el diagnóstico exclusivamente clínico no es factible.

La exploración física puede ser totalmente normal y aunque en la gasometría arterial se suele encontrar hipoxemia con hipocapnia una gasometría normal no excluye el diagnóstico.

El angio-TAC es la herramienta diagnóstica principal y su uso se ha ido incrementando progresivamente hasta superar límites razonables, tanto por el coste como por los riesgos potenciales de la radiación y del contraste. A nivel poblacional y en pacientes hemodinámicamente estables y con baja sospecha los riesgos pueden superar a los beneficios, por ello deben utilizase otras herramientas para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo para los cuales se utilizarán diferentes estrategias diagnósticas, tales como

- Herramientas de decisión clínica: Criterios de Wells o puntuación revisada de Geneve.
- D-dímero. Se han de usar umbrales de D-dímero ajustados por edad para los pacientes de >50 años: edad x 10 ng/ml.

En los pacientes con sospecha de TEP y hemodinámicamente inestables definidos como paciente con shock o hipotensión (sistólica inferior a 90 mm Hg o bien caída de TA sistólica > 40 mm Hg durante más de 15 minutos, si no la causan una arritmia de nueva instauración, hipovolemia o sepsis) se ha de realizar un Angio–TAC inmediatamente, sin utilizar valoraciones pre-Test (Wells o D-dímero).

3.1 SOSPECHA CLÍNICA DE TEP

Estratificación de la probabilidad mediante escala de Wells para TEP

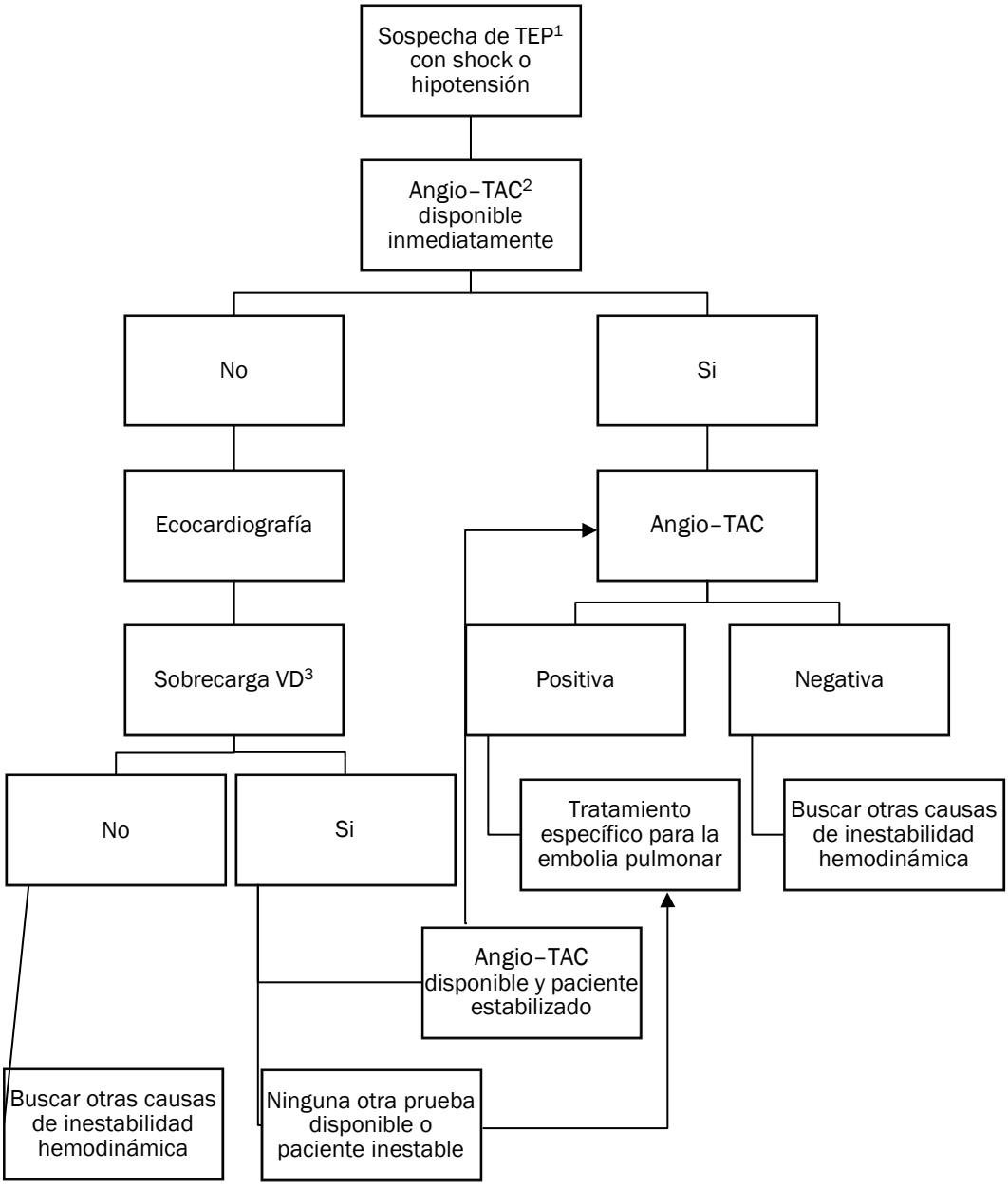
- Baja probabilidad: No realizar más determinaciones.
- Moderada: realizar D-dimero. Si D-dimero normal o bajo, no realizar más exploraciones. El D-dimero hay que ajustarlo por la edad en los mayores de 50 años (edad x 10 ng/mL).
- Alta: Solicitar directamente TC torácico.

Tabla 1.- Escala de Wells para TEP

ITEM	*PUNTUACIÓN*
Signos o Síntomas objetivos de TVP[1]	3
Otros diagnósticos son menos probables que TEP[2]	3
Frecuencia Cardíaca mayor o igual que 100x'	1.5
Inmovilización > 3 días o Cirugía en las últimas 4 semanas	1.5
Diagnóstico previo objetivo de TEP o TVP	1.5
Hemoptisis	1
Cáncer en tratamiento activo o paliativo en los últimos seis meses	1
Clasificación	
Baja	<2
Moderada	2-6
Alta	> 6

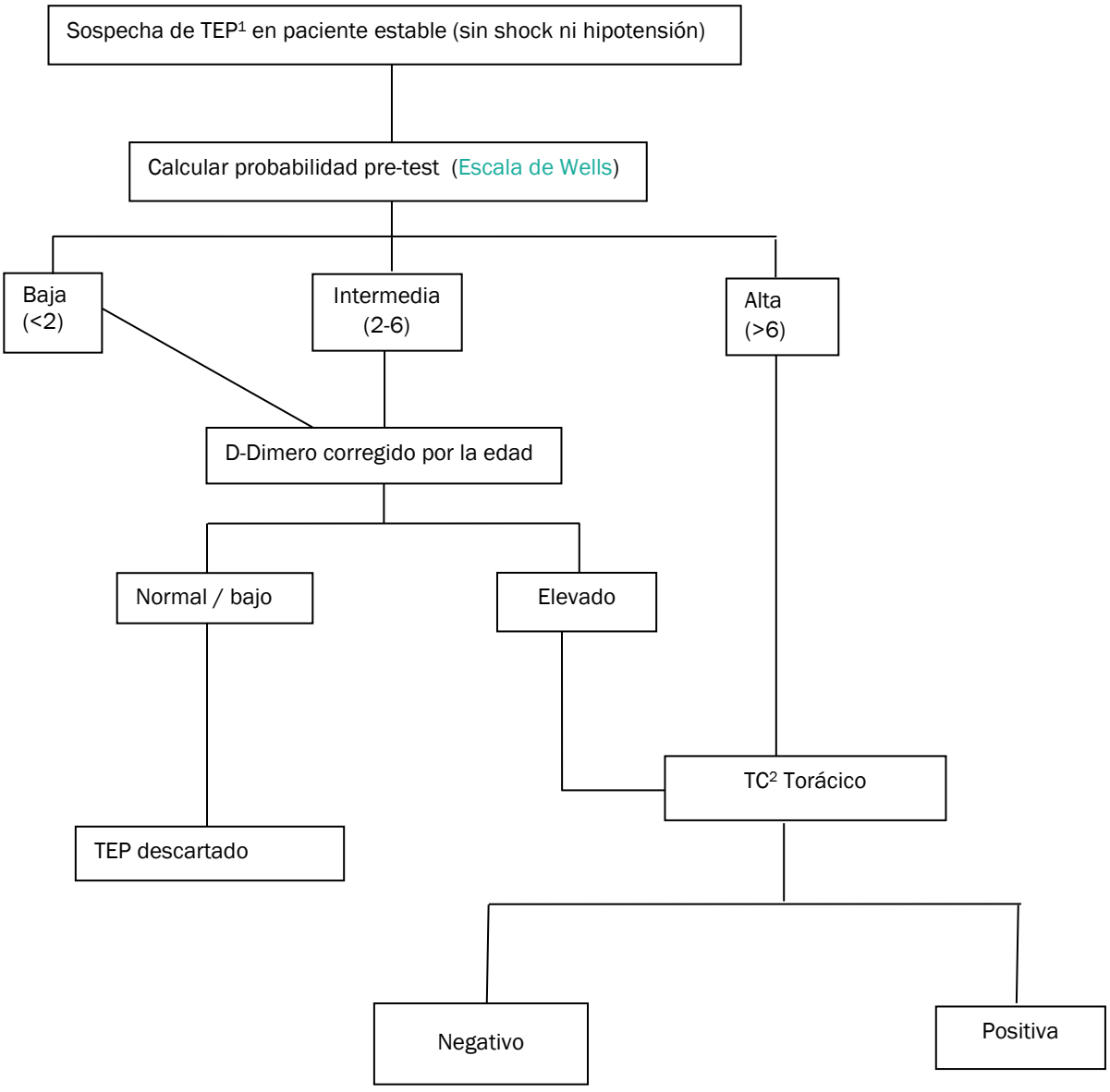
[1] trombosis venosa profunda.
[2] tromboembolismo pulmonar.

3.2 ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES INESTABLES CON SOSPECHA DE TEP



[1] tromboembolismo pulmonar
[2] TC angiografía pulmonar
[3] ventrículo derecho

3.3 ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES ESTABLES CON SOSPECHA DE TEP



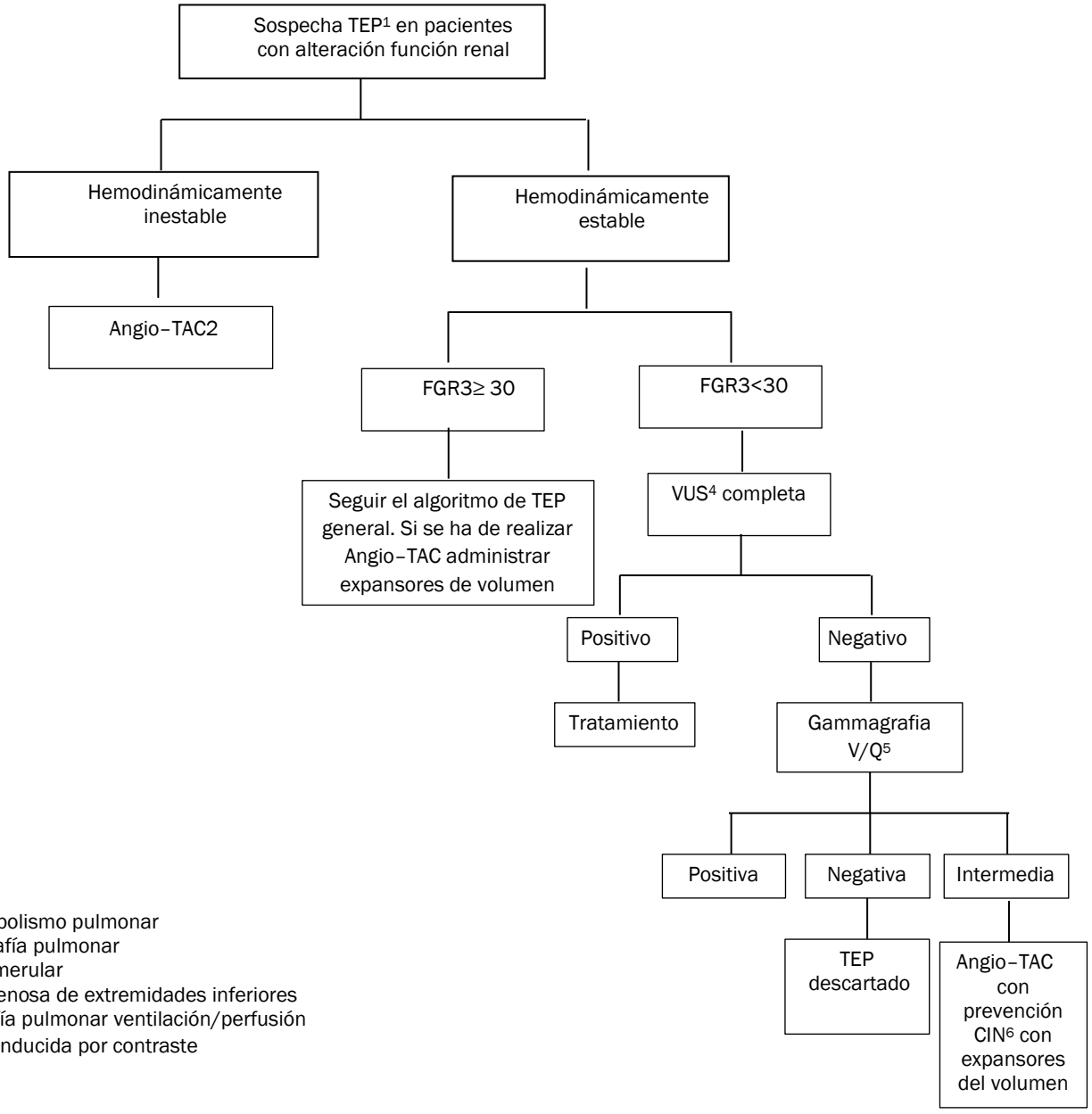
[1] tromboembolismo pulmonar
[2] tomografía axial computarizada

3.4 SITUACIONES ESPECIALES EN EL DIAGNÓSTICO DEL TEP

Insuficiencia renal

- La nefropatía inducida por contraste (CIN) es un deterioro brusco de la función renal (incremento absoluto de 0,5 mg/dL sobre la creatinina sérica basal) causado por la administración intravascular de contraste yodado.
- El contraste yodado sólo ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para CIN en pacientes con FGR<30 mL/min/1,73m2. Este es el umbral que se utiliza para restringir el uso de contraste e.v. y valorar de forma individualizada su uso.
- La mejor acción preventiva para evitar la CIN (aparte de no administrar contraste e.v.) es la expansión del volumen intravenoso antes de la administración del medio de contraste. Para más información consultar el protocolo 7.3 Profilaxis de la nefropatía inducida por contraste.

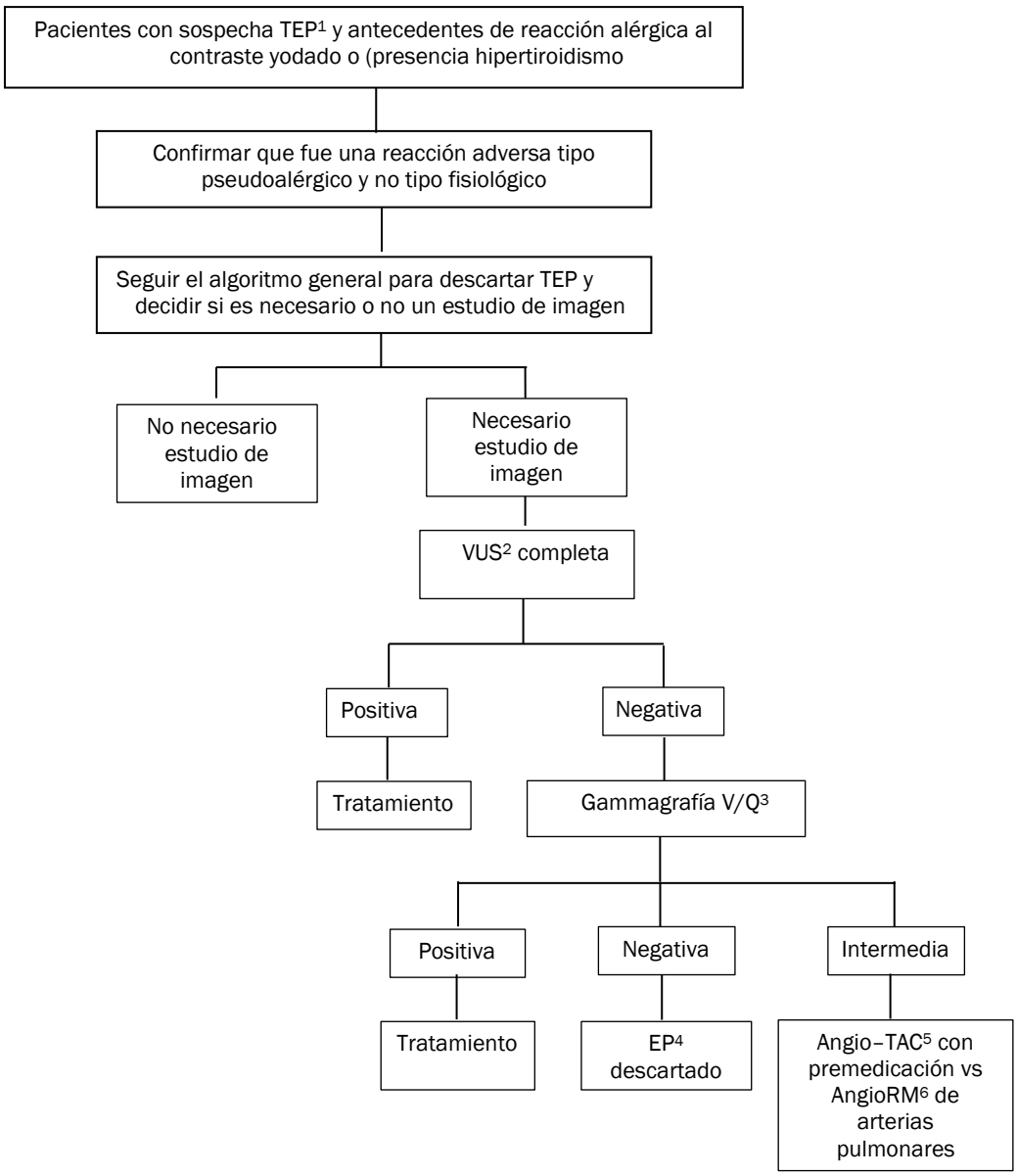
Algoritmo paciente con sospecha de TEP e insuficiencia renal



1 tromboembolismo pulmonar
2 TC angiografía pulmonar
3 filtrado glomerular
4 ecografía venosa de extremidades inferiores
5 gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión
6 nefropatía inducida por contraste

Alergia al contraste iodado

Algoritmo paciente con sospecha de TEP y antecedentes de alergia al contraste



[1] tromboembolismo pulmonar
[2] ecografía venosa de extremidades inferiores
[3] gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión
[4] embolia pulmonar
[5] TC angiografía pulmonar
[6] RM angiografía pulmonar

Paciente con sospecha de TEP y embarazo

Consideraciones y recomendaciones

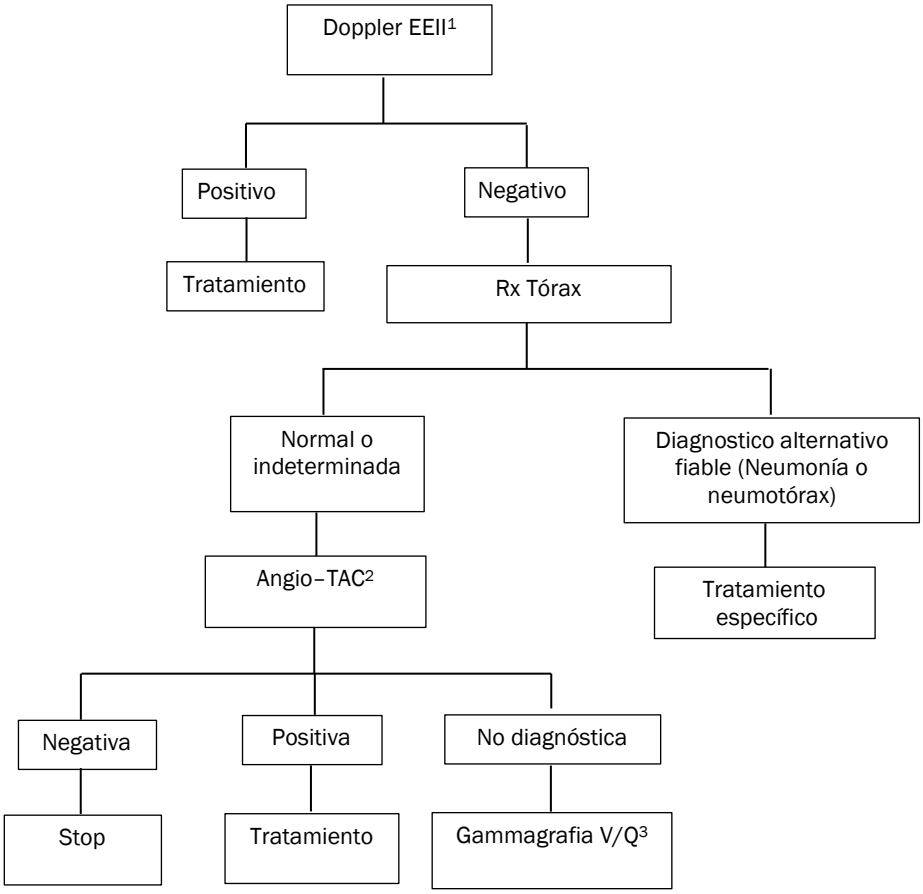
- Las indicaciones clínicas para realizar un estudio de imagen en una embarazada son: Respiración acortada, dolor torácico pleurítico, hipoxemia, taquicardia y en menor medida taquipnea, hemoptisis, síncope, tos, hipotensión inexplicada y otros tipos de dolor torácico.
- Las guías de predicción clínicas tales con los criterios de Wells o de Geneva para determinar la probabilidad pretest de TEP o TVP no están validados y no se deben utilizar, en especial porque no se ha demostrado ningún grupo de embarazadas con un mayor riesgo.
- El D-dímero no es adecuado para descartar con seguridad la presencia de EP o TVP en las pacientes embarazadas.
- La gammagrafía irradia un poco menos a la madre y algo más al feto que el Angio–TAC (0,32-0,74 mGy la Gammagrafía vs 0,03-0,66 mGy el Angio–TAC) y el porcentaje de estudios indeterminados en caso de Rx tórax patológica es discretamente más elevado, por lo que hay que seleccionar bien las pacientes que van a la gammagrafía realizando una Rx de tórax previamente.
- En algunas guías consideran preferible iniciar el estudio con una gammagrafía de ventilación perfusión. En nuestro medio debido a la necesidad de derivar fuera los estudios gammagráficos y a la presencia de un TC de última generación con marcada reducción de la dosis de radiación consideramos preferible anteponer el angio-TAC a la gammagrafía.

Test diagnóstico	*Dosis Fetal (mGy)*	*Dosis Maternal (Dosis efectiva corporal total en mSv)*
Rx Tórax	0,002	0.1
V/Q[1]	0,32-0,74	1-2,5
Angio–TAC[2]	0,03-0,66	4-18
DSA[3]	...	7-28

Dosis >500 mGy pueden ocasionar un efecto perjudicial para el feto.

[1] Gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión
[2] TC angiografía pulmonar
[3] Angiografía por sustracción digital.

Algoritmo diagnóstico de sospecha de TEP en embarazadas



[1] extremidades inferiores
[2] TC angiografía pulmonar
[3] gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión

4 DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)

4.1 TVP DE EXTREMIDADES INFERIORES (EEII)

El diagnóstico clínico sólo se confirma en el 20% de los casos sospechosos y el 80% afecta a los vasos proximales (venas poplíteas, femorales o ilíacas).

Ante la sospecha de TVP, se recomienda utilizar la escala de Wells, que clasifica a los pacientes en 2 grupos, probable e improbable.

Tabla 2.- Escala de Wells para TVP

ITEM	*PUNTUACIÓN*
Cáncer en tratamiento activo o paliativo en los últimos seis meses	1
Inmovilización reciente de extremidades inferiores	1
Encamado ≥ 3 días o cirugía mayor en 12 semanas previas	1
Dolor en zona sistema venoso profundo	1
Inflamación extremidad	1
Diferencia > 3 cm perímetro exterior afectado	1
Edema unilateral	1
Venas colaterales superficiales (no varicosas)	1
TVP[1] previa documentada	1
Diagnóstico alternativo a TVP	-2
Clasificación	
TVP improbable	<1
TVP probable	≥ 1

[1] trombosis venosa profunda

- TVP improbable (prevalencia de TVP del 5,5%).
- TVP probable (prevalencia de TVP del 27,9%).

En el grupo de TVP improbable, se aconseja determinar el D-Dímero. Si es normal o bajo se puede descartar TVP. Si está elevado, haremos estudio ecográfico.

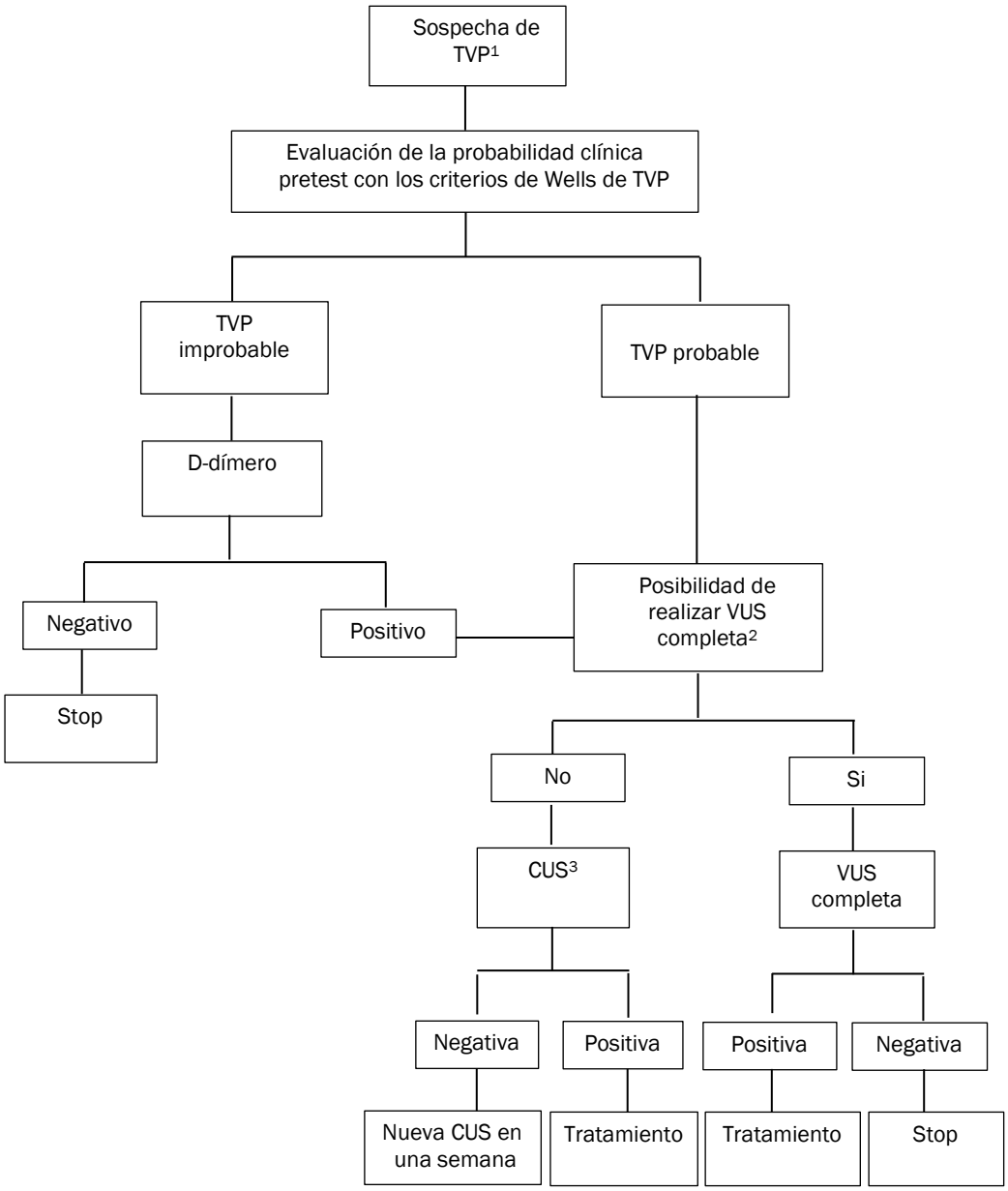
En el grupo de TVP probable, solicitaremos directamente el estudio ecográfico, el D-Dímero no estaría indicado.

En las diferentes guías analizadas se mencionan dos tipos diferentes de ecografía venosa. La ecografía venosa completa (VUS completa) y la ecografía venosa limitada o ecografía de compresión (CUS o CUS limitada). La VUS completa se realiza habitualmente desde la unión de la vena safena con la vena femoral común hasta el tronco tibioperoneo explorando todo el recorrido entre ambos puntos. También se explora la pantorrilla si es sintomática. Se usa el modo B y el Doppler y habitualmente lo realiza personal especializado en la técnica. Una VUS negativa permite descartar la TVP. La CUS se limita a 2 puntos/regiones, uno en región inguinal y otro en región poplítea, utilizando el modo B y la compresión de

la vena. Habitualmente es realizado por personal de urgencias/emergencias. Una CUS negativa obliga a volver a evaluar al paciente ecográficamente en 1 semana para detectar TVP proximal que se haya propagado desde la pantorrilla (lo cual se estima que pasará en el 2 al 5,7% de los casos). Además, esta versión reducida no permite alcanzar diagnósticos alternativos frecuentes (hasta en el 42% de las exploraciones) como lesiones musculares, quistes poplíteos, etc. Es por ello que -si es posible- es aconsejable un estudio venoso completo, en lugar de la versión reducida. No obstante, si no es posible realizar una VUS completa, la realización de una CUS es una estrategia segura y validada si cuando ésta es negativa se remite al paciente a un nuevo estudio (que puede ser ambulatorio) en 1 semana.

Es aconsejable realizar una ecografía venosa de control al terminar el tratamiento anticoagulante para tener un estudio basal sobre el que poder diagnosticar más fácilmente una recurrencia.

Algoritmo diagnóstico paciente con sospecha de TVP de EEII



[1] trombosis venosa profunda
[2] ecografía venosa de extremidades inferiores
[3] ecografía venosa de compresión limitada a dos puntos/regiones

4.2 TVP DE EXTREMIDADES SUPERIORES (EESS)

Consideraciones y recomendaciones

- Representa el 10% de todas las trombosis. Las complicaciones son similares aunque menos frecuentes que con las TVP de EEII.
- El 20-30% son primarias y el resto son secundarias y provocadas por factores de riesgo. Existen numerosos factores de riesgo implicados tales como inmovilización, historia familiar de trombosis venosa, anticonceptivos orales y trombofilia. Sin embargo, los más importantes y considerados de alto riesgo son la presencia de catéteres venosos centrales (CVC) y marcapasos, cáncer activo y cirugía reciente en el brazo. Dentro del grupo de alto riesgo también se considera los pacientes ingresados y los mayores de 75 años. En este grupo de alto riesgo, si existe sospecha de TVP se aconseja directamente realizar una ecografía venosa de EESS sin necesidad de realizar una estratificación pretest ni de valorar el D-dimero.
- La valoración de la probabilidad clínica de TVP de EESS se realiza con la escala de Constans. Ver la siguiente tabla:

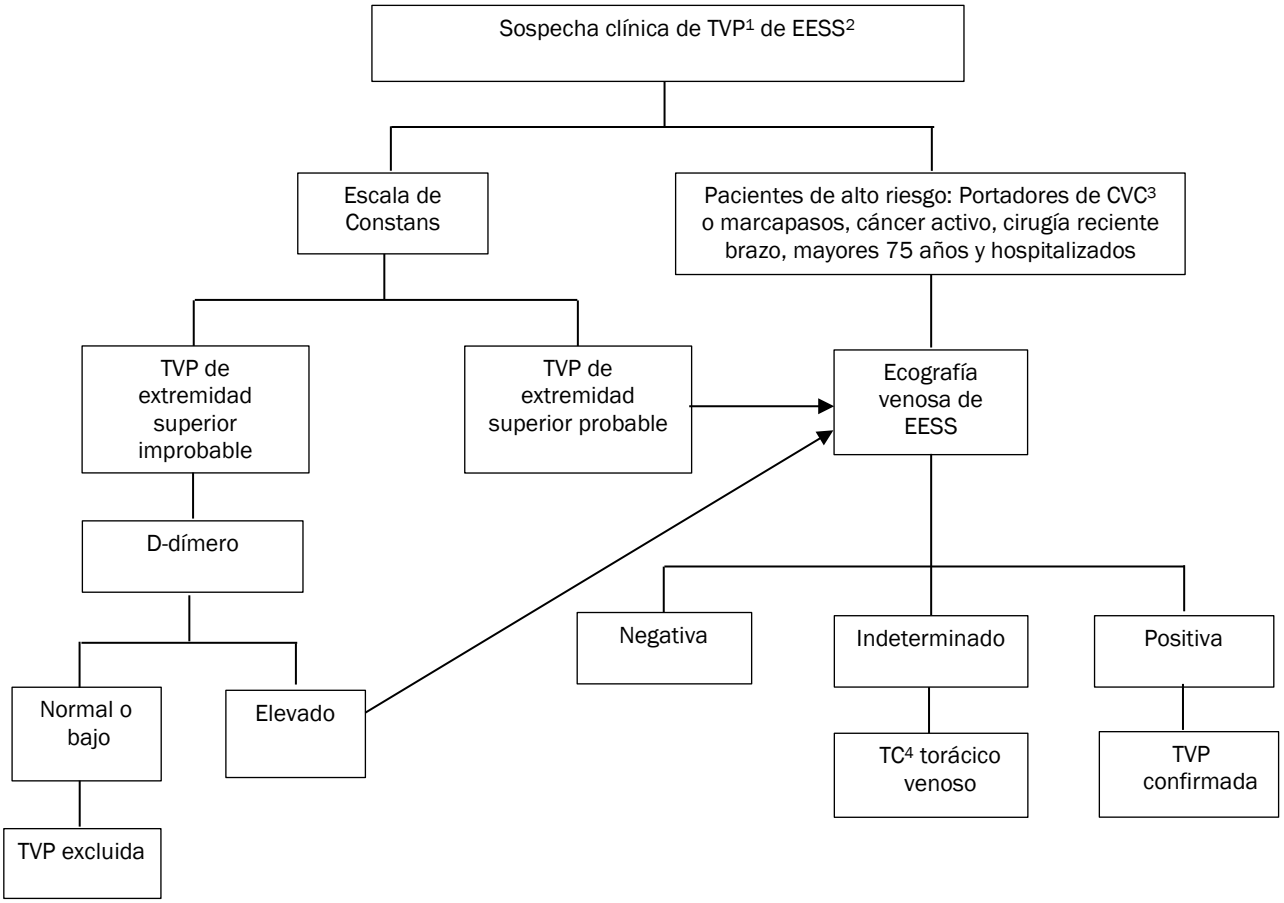
Tabla 3.- Criterios de Constans. Sospecha de TVP en extremidades superiores

ITEM	*PUNTUACIÓN*
Catéter venoso central o marcapasos	1
Dolor localizado	1
Edema unilateral	1
Otro diagnóstico al menos igual de plausible	-1
Clasificación	
TVP[1] improbable	≤1
TVP probable	≥2

[1] trombosis venosa profunda

- El D-dimero, al igual que en las TVP de EEII presenta un buen valor predictivo negativo.
- La ecografía venosa de EESS es la primera prueba de imagen que se ha de realizar.

Algoritmo diagnóstico sospecha TVP EESS



[1] trombosis venosa profunda
[2] extremidades superiores
[3] catéter venoso central
[4] tomografía axial computarizada

5 MANEJO DE LOS PACIENTES CON TVP EN URGENCIAS

Primero valorar el riesgo hemorrágico mediante la escala de HAS-BLED

5.1 Tabla 4.- Escala HAS-BLED (riesgo hemorrágico) para AC X FA o para ETV

HAS-BLED	*DESCRIPCIÓN*	*PUNTOS*
H (Hypertension)	No contralada con TAS[1] ≥ 160 mmHg	1
A (Abnormal kidney and/or liver function)	Alteración de la función hepática o renal	1 o 2
S (Stroke)	AVC[2]	1
B (Bleeding)	Sangrado	1
L (Labile INR)	INR lábil	1
E (Elderly)	Edad > 65 años	1
D (Drugs and/or alcohol)	Fármacos o alcohol	1 o 2

Puntuación máxima 9 puntos

Alto riesgo hemorrágico ≥ 3

[1] tensión arterial sistólica
[2] accidente vascular cerebral

5.2 TVP DISTAL

Es la que afecta a las venas de la pantorrilla, las que están por debajo de la vena poplítea.

- En urgencias iniciar heparina de bajo peso molecular (HBPM) o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (apixaban, rivaroxaban).
- Alta y remitir a Cirugía vascular.

5.3 TVP PROXIMAL

Es la que afecta a la vena femoral común, la vena femoral superior y profunda y la vena poplítea.

- En urgencias iniciar HBPM.
- Trasladar al área de observación e iniciar anticoagulación oral.

5.4 TVP A NIVEL DE VENAS ILÍACAS

- En urgencias iniciar HBPM.
- Ingreso.

6 MANEJO DE LOS PACIENTES CON TEP EN URGENCIAS.

Primero valorar el riesgo hemorrágico mediante la escala de HAS-BLED
Segundo valorar la severidad del TEP mediante la escala de PESI

6.1 ÍNDICE DE SEVERIDAD EMBOLIA PULMONAR (PESI) (TABLA 5)

PREDICTORES	*PUNTOS*
Edad	Número de años
Sexo masculino	+10
Cáncer	+30
Insuficiencia cardiaca	+10
Enfermedad pulmonar crónica	+10
Frecuencia cardiaca ≥ 110/minuto	+20
TAS[1] < 100 mm Hg	+30
Frecuencia respiratoria ≥ 30/minuto	+20
Temperatura < 36ºC	+20
Alteración estado mental	+60
S_{O2} < 90% Fi_{O2} 0,21	+20

≤ 65 grupo I; 66-85 grupo II; 86-105 grupo III; 106-125 grupo IV; >125 grupo V
Bajo riesgo: grupos I-III

[1] tensión arterial sistólica

6.2 TEP BAJO RIESGO Y CON BAJO RIESGO HEMORRAGICO

Grupos I, II y III de la escala de PESI con Troponina I (Tn I) negativa.
- En urgencias iniciar HBPM.
- Trasladar al Área de Observación.
- En el área iniciar antivitamina K (AVK)/dicumarínicos o ACOD (apixaban, rivaroxaban). Si se opta por dicumarínicos se puede continuar con HBPM y hacer el cambio de manera ambulatoria.
- Alta en 2 días.

6.3 TEP ALTO RIESGO Y/O CON ALTO RIESGO HEMORRAGICO

Grupos IV y V de la escala de PESI.
Todos los que tengan Tn I positiva.
- En urgencias iniciar HBPM.
- Ecocardiograma, urgente si es posible.
- Ingreso en unidad de hospitalización (UH). Si disfunción del ventrículo derecho, valorar con el médico de guardia de la UCI el ingreso en esta unidad.
- En UH, con estabilidad hemodinámica, iniciar a AVK o ACOD en los de bajo riesgo hemorrágico y seguir con HBPM en los de alto riesgo hemorrágico. Considerar filtro de vena cava.
- Alta en 5 días.

6.4 TEP EN PACIENTE INESTABLE

Asociado a hipotensión arterial (TAS < 90 mm Hg) o pacientes normotensos con trombo central que afecta las dos ramas principales, derecha e izquierda, con disfunción ventricular derecha y elevación de troponina, y frecuencia cardíaca >100 y/o frecuencia respiratoria >25, i/o SaO2 <90%

- Ingreso en UCI.
- Trombolisis, si no presentan alto riesgo de sangrado.

Pacientes con TEP que experimentan un deterioro tras el inicio de la terapia anticoagulante, aunque no tengan hipoTA, y que tengan un bajo riesgo hemorrágico

Se considera deterioro la aparición de hipotensión arterial (TAS < 90 mm Hg) o, en pacientes normotensos con trombo central que afecta las dos ramas principales, derecha e izquierda, la aparición de disfunción ventricular derecha con elevación de troponina, y frecuencia cardíaca >100 y/o frecuencia respiratoria >25, i/o SaO2 <90%

- Traslado a UCI.
- Trombolisis.

6.5 TEP RECURRENTE

- **Mientras están tratados con AVK/dicumarínicos en rango terapéutico o con ACOD:**
  Cambiar el tratamiento por HBPM, al menos temporalmente (mínimo 1 mes). Considerar filtro de vena cava
- **Mientras están tratados con HBPM, y se considera que son buenos cumplidores del tratamiento:**
  Aumentar la dosis de HPMB 1/4 o 1/3 de la dosis previa. Considerar filtro de vena cava
- **Recurrencia precoz (<3 meses) de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) al suspender el tratamiento anticoagulante:**
  Tratar con HBPM aumentando la dosis 1/4 o 1/3 por encima de la dosis teórica.

6.6 PACIENTES CON CÁNCER ACTIVO (<6 MESES LIBRE DE ENFERMEDAD O EN TRATAMIENTO DEL CANCER)

- HBPM.

En pacientes con enfermedad tromboembólica y cáncer no existen evidencias suficientes para recomendar ACOD, aunque se puede considerar esta opción de forma individualizada seleccionando bien al paciente.

6.7 SITUACIONES ESPECIALES

Tratamiento de la Embolia pulmonar inestable y/o pacientes sometidos a trombolisis.

Mantener el tratamiento con HBPM un mínimo de 10 días e iniciar anticoagulantes orales.

Tratamiento en Pacientes con hemodinamia inestable o que pueden requerir intervención quirúrgica urgente.

1. Heparina no fraccionada (HNF) o sódica: dosis de carga: 70 UI/ kg (5.000 UI = 50 mg = 1 mL heparina Na 5%).
2. Infusión continua 4-6 mg/kg/día. Diluir la dosis hasta 50 mL NaCl 0,9%. Programar bomba de perfusión a 2 mL/h.

Control TTPA a las 4 h (intervalo terapéutico entre 1,5-3).

Si requiere ajuste de pauta, no hacer cambios superiores al 25% de la dosis y preparar nueva jeringa con la nueva dosis total diaria manteniendo la misma velocidad (2 mL/h).

3. Valorar el paso a anticoagulantes orales.

7 ESTUDIOS PARA DESPISTAJE DE TROMBOFILIA CONGÉNITA

Deben considerarse en:

- Pacientes jóvenes sin factores de riesgo conocido.
- Cuando existen antecedentes familiares tromboembólicos.
- Localizaciones no habituales.

No se recomienda su estudio sistemático y debe evitarse la realización en la fase aguda de la enfermedad.

Tipos de estudio

- Cribaje molecular: Factor V Leyden, mutación Factor II, anticuerpos anticardiolipina (IgM,IgG), anticoagulante lúpico (DVV test), anticuerpos antiβ$_2$ glicoproteína (IgM, IgG).
  Se puede realizar en fase aguda.
- Estudio plasmático: Antitrombina-III, Proteína C, Proteína S, (valorar estudio de otros factores menos prevalentes.)
  Se puede realizar a partir de ocho semanas del evento agudo y sin interferencia de ningún fármaco anticoagulante.

8 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Medidas generales

- Reposo en cama sólo en caso necesario.
  - Inestabilidad hemodinámica.
  - Desaturación de O_2.
  - Dolor en extremidades inferiores no controlado.
- O_2 según oximetría (fiO2).
- Medias elásticas de compresión gradual en la TVP según síntomas.

8.1 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

8.1.1 HBPM

Dosis

Bemiparina, 115 UI/kg/día

Ajustar a las presentaciones de 5.000 UI/0,2 mL; 7.500 UI/0,3 mL; 10.000 UI/0,4 mL y 12.500 UI/0,5 mL, de acuerdo a los siguientes intervalos de peso:

		Cl Cr ≤ 30 mL/min
<50 kg:	5.000 UI/24h	85 UI/kg/d
51-70 kg:	7.500 UI/24h	5.000 UI/24h
71-100 kg:	10.000 UI/24h.	7.500 UI/24h
101-120 kg:	12.500 UI/24h	10.000 UI/24h
>120 kg	115 UI/kg/24h	85 UI/kg/24h

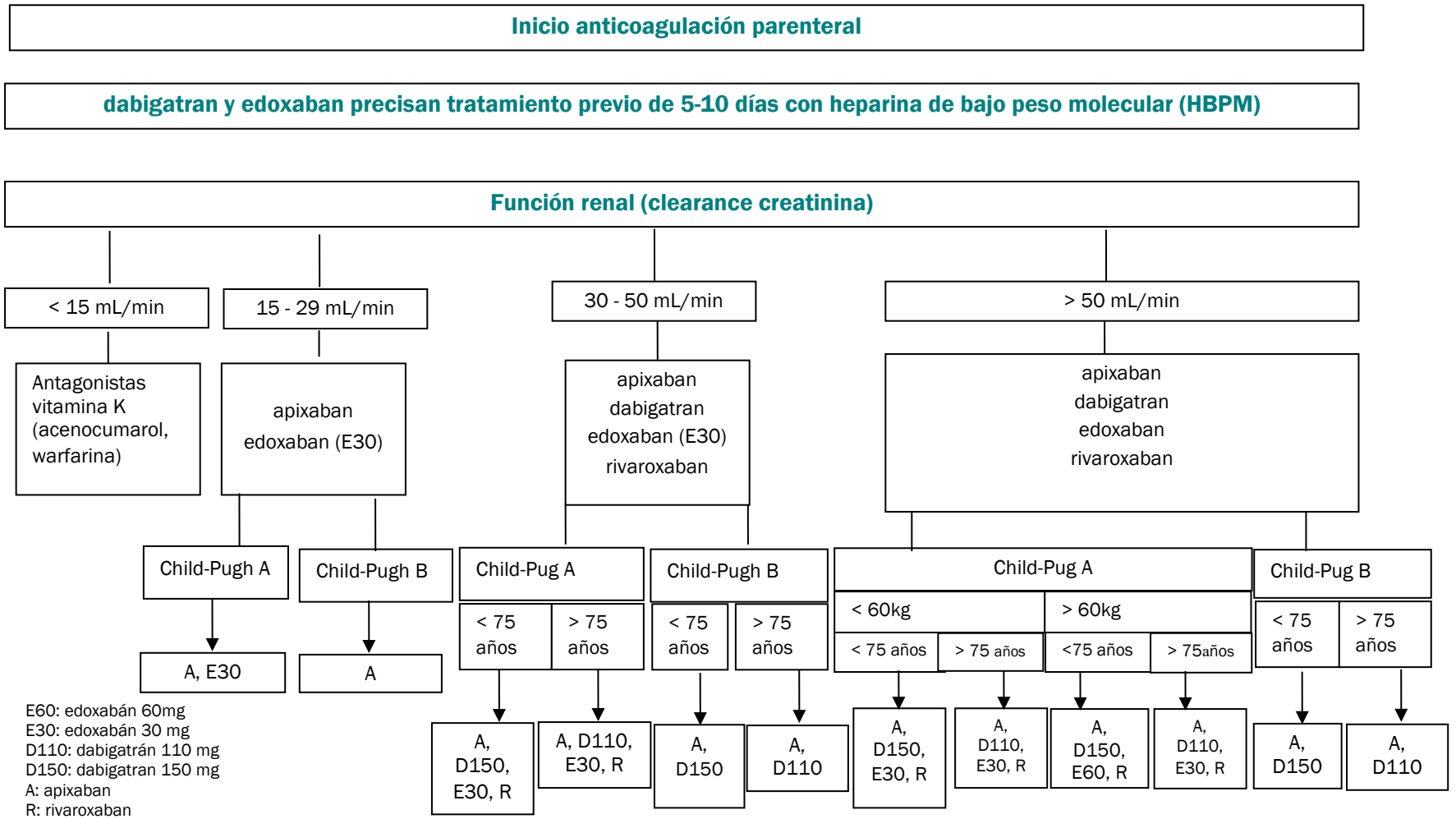
8.1.2 Anticoagulantes orales

Valorar el momento de su inicio, en función del riesgo (PESI) en el TEP y en la localización en la TVP.

Anti vitamina K (AVK): acenocumarol y warfarina.
Dosis de inicio acenocumarol: 1mg/20kg/día.
Mantener HBPM y acenocumarol hasta INR 2-3 (control entre el 3º y 5º día del inicio del acenocumarol).
Retirar HBPM cuando el INR sea 2-3 y ajustar dosis de acenocumarol.

ACOD (ver tabla 6).

Tabla 6.- Algoritmo de selección de anticoagulantes orales



Anticoagulación oral en la enfermedad tromboembólica venosa

	apixaban (Eliquis®)	*dabigatran (Pradaxa®)*	*edoxaban (Lixiana®)*	*rivaroxaban (Xarelto®)*
POSOLOGÍA	10 mg/12h durante 7 días; seguir 5 mg/12h.	150 mg/12h, tras 5 días como mínimo de anticoagulación parenteral.	60 mg/24h, tras 5 días como mínimo de anticoagulación parenteral.	- 15 mg/12h durante 21 días; - Seguir 20 mg /24h. *Administrar con alimentos.*
AJUSTE POSOLOGÍA (ver algoritmo)	Los pacientes que ya han completado 6 meses de tratamiento, y para los cuales el tratamiento para la prevención de la ETV recurrente tiene que continuar a más largo plazo, la dosis debe reducirse a **2,5 mg/12h.** - Interacciones (ver tabla).	**D110:** 110 mg/12h. - >75 años. - gastritis, esofagitis, RGE1. - Cl Cr 30-50 mL/min. - alto riesgo sangrado. - Interacciones (ver tabla).	E30: 30 mg/24h. - <60 kg. - Cl Cr: 15-30. mL/min. - Interacciones (ver tabla).	A los 21 días de tratamiento, valorar dosis **15 mg** en lugar de 20 mg si el riesgo de sangrado es superior al riesgo de ETV[2] recurrente. - Cl Cr 30-50 mL/min. - Interacciones (ver tabla).
DURACIÓN	Como mínimo 3 meses, de acuerdo al riesgo de ETV recurrente.			

* Seleccionar el anticoagulante oral según el algoritmo

[1] reflujo gastroesofágico

[2] enfermedad tromboembólica venosa

8.1.3 Interacciones de los anticoagulantes orales

	Vía	*apixaban (Eliquis®)*	*dabigatran (Pradaxa®)*	*edoxaban (Lixiana®)*	*rivaroxaban (Xarelto®)*
Fármacos antiarrítmicos					
amiodarona	Competencia con P-gp*	**Sin datos PK***	**Aumenta 12-60%**	**Aumenta 40%**	**Efecto de carácter menor (utilizar con precaución si Cl Cr 15-50 mL/min)**
digoxina	Competencia con P-gp	**Sin datos**	**Sin efecto**	**Sin efecto**	**Sin efecto**
diltiazem	Competencia con P-gp e inhibición débil del CYP3A4	**Aumenta 40%**	**Sin efecto**	**Sin datos**	**Efecto de carácter menor (utilizar con precaución si Cl Cr 15-50 mL/min)**
dronedarona	Inhibidor de P-gp y CYP3A4	**Sin datos PK/PD***	**Aumenta 70%-100%**	**Aumenta 85% (Reducir la dosis en un 50%)**	**Efecto moderado, pero sin datos PK/PD. Evitar.**
quinidina	Competencia con P-gp	**Sin datos**	**aumenta 50%**	**Aumenta 77% (No precisa reducción según ficha técnica)**	**Grado de aumento desconocido**
verapamilo	Competencia con P-gp (e inhibición débil del CYP3A4)	**Sin datos PK**	**Aumenta 12-180% (reducir la dosis y tomarlo simultáneamente)**	**Aumenta53% (No precisa reducción según ficha técnica)**	**Efecto de carácter menor (utilizar con precaución si Cl Cr 15-50 mL/min)**
Otros medicamentos cardiovasculares					
atorvastatina	Competencia con P-gp e inhibición de CYP3A4	**Sin datos**	**Aumenta 18%**	**Sin efecto**	**Sin efecto**
Antibióticos					
claritromicina, eritromicina	Competencia con P-gp e inhibición de CYP3A4	**Sin datos**	**Aumenta 15-20%**	**Aumenta 90% (reducir la dosis 50%)**	**Aumenta 30-54%**
rifampicina***	INDUCTORES de P-gp/ BCRP* y CYP3A4/ CYP2J2	**Disminuye 54%**	**Disminuye 66%**	**Disminuye 35%, pero aumento compensatorio de metabolitos activos.**	**Disminuye hasta 50%**

	Vía	APIXABAN (Eliquis®)	DABIGATRAN (Pradaxa®)	EDOXABAN (Lixiana®)	RIVAROXABAN (Xarelto®)
Antifúngicos					
fluconazol	Inhibición moderada de CYP3A4	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Aumenta 42% (si se administra de forma sistémica)
Itraconazol ketoconazol posaconazol voriconazol	Competencia con P-gp y BCRP; Inhibición de CYP3A4	Aumenta 100%	Aumenta 140%-150%	Aumenta 87-95% (reducir la dosis 50%)	Aumenta hasta 160%
Inmunosupresores					
ciclosporina, tacrolimus	Competencia con P-gp	Sin datos	Sin datos	Aumenta 73%	Grado de aumento desconocido
AINE*					
naproxeno	Competencia con P-gp	Aumenta 55%	Sin datos	Sin efecto (farmacodinámicamente aumenta el tiempo de sangrado)	Sin datos
diclofenac	Competencia con P-gp	Sin datos	Sin efecto	Sin datos	Sin datos
Antiácidos					
anti-H2*; IBP*;	Absorción gastrointestinal	Sin efecto	Disminuye 12-30%	Sin efecto	Sin efecto
Otros***					
carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan	INDUCTORES P-gp/ BCRP y CYP3A4/ CYP2J2	Disminuye 54%	Disminuye 66%	Disminuye 35%,	Disminuye hasta 50%
ISRS*; IRSN*	Mecanismo desconocido	Sin datos	Aumento riesgo sangrado	Sin datos	Sin datos
Opioides	Mecanismo desconocido	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Aumento riesgo sangrado

Contraindicado/no recomendado.

Disminuir dosis.

Considerar disminuir dosis si hay dos o más factores amarillos.

Sin datos disponibles; recomendación basada en consideraciones farmacocinéticas.

***	INDUCCIÓN ENZIMÁTICA

Contraindicado.

edoxaban: puede administrarse, se considera no clínicamente relevante.

*BCRP = proteína de resistencia al cáncer de mama; AINE = fármacos antiinflamatorios no esteroideos; anti-H2 = bloqueantes H2; IBP = inhibidores de bomba de protones; ISRS: inhibidores selectivos recaptación serotonina; IRSN: inhibidores recaptacion serotonina-norepinefrina; P-gp: glicoproteína P; PK/PD: farmacocinética/farmacodinamia

8.2 CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO

Complicación hemorrágica durante el tratamiento con heparina no fraccionada (HNF)

1. Considerar la reserva de sangre para transfusión.
2. Sulfato de protamina:
   - Utilizar sólo en caso de hemorragia severa*.
   - Para neutralizar 100 UI de heparina HNF administrar 1 mg de sulfato de protamina (dosis máxima 50 mg). Se puede disolver la dosis necesaria en 50 mL de NaCl 0,9% y perfundirlo en 30 min.
   - La administración intravenosa rápida de la protamina se ha relacionado con la aparición de reacciones de tipo anafilactoide. Se recomienda no sobrepasar la velocidad de 5 mg/min.

* *Que afecta a SNC, espacio retroperitoneal o no es controlable y/ o que requiere transfusión de hemoderivados.*

Trombocitopenia inducida por heparina y alergia por heparina

Trombocitopenia inducida por heparina

Disminución ≥30% en el recuento basal de plaquetas que aparece entre el 5º - 10º días después de iniciado el tratamiento, o cualquier disminución en el recuento de plaquetas acompañado de empeoramiento clínico o progresión de la trombosis no explicable por otras causas.

Alergia por heparina

Se define por la aparición de prurito y eritema en el lugar de punción acompañado por un rash morbiliforme sin afectación de palmas y plantas.

Es una complicación muy poco frecuente. Cuando se presenta debe suspenderse el tratamiento y sustituirse por fondaparinux.

Valorar añadir corticoides 1 mg/kg/día de prednisona, si no hay mejoría al retirar la heparina.

TRATAMIENTO fondaparinux

Trombosis venosa periférica distal

Dosis	Cl Cr ≤ 20 mL/min
2,5 mg/24h	1,5 mg/24h

Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar

	Dosis	Cl Cr ≤ 20 mL/min
<50 kg	5 mg/24h	precaución
>50kg <100 kg	7,5 mg/24h	precaución
>100 kg	10 mg/24h	10 mg/24h (día 1) siguientes 7,5 mg/24h

8.3 TROMBOLISIS

Indicaciones

- TEP masivo con hipotensión.
- Trombosis iliofemoral.
- TEP que empeora a pesar del tratamiento anticoagulante.

La trombolisis es controvertida, a pesar de claro beneficio en morbi-mortalidad, el riesgo de hemorragia severa cerebral, frente a la heparina, frena el tratamiento.

Fármaco: alteplasa (Actilyse®)

Posología:

Debe administrarse una dosis total de 100 mg de alteplasa en 2 horas. El siguiente régimen de dosificación es con el que se tiene mayor experiencia:

	Concentración de alteplasa	
	1 mg/ml	2 mg/ml
	ml	ml
10 mg en forma de bolo intravenoso durante 1-2 minutos	10	5
seguido de 90 mg como perfusión intravenosa durante 2 horas	90	45

En pacientes con un peso < 65 kg, la dosis total no debería ser superior a 1,5 mg/kg.

En el estudio MOPETT, se evaluó la utilización de dosis inferiores en la embolia pulmonar moderada:

- peso≥50 kg; 50% de la dosis habitual, 50 mg (10 mg en bolus y 40 mg en 2 h).
- peso<50 kg, recibieron una dosis total de 0,5mg/kg (10 mg en bolus y la dosis restante en perfusión de 2h).

Tratamiento coadyuvante: Después del tratamiento con alteplasa debe iniciarse (o reanudarse) un tratamiento con heparina si los valores aPTT son inferiores al doble del límite superior normal. La perfusión debe ajustarse para mantener los valores de aPTT en el rango de 50 – 70 segundos (de 1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

Contraindicaciones de la fibrinolisis

Mayores

- Ictus hemorrágico o de tipo desconocido en cualquier momento previo.
- Ictus isquémico en los seis meses previos.
- Lesión o neoplasia del sistema nervioso central.
- Traumatismo / cirugía / lesión craneal importante en las tres semanas previas (atención a los pacientes con síncope y TCE).
- Sangrado digestivo en el último mes.
- Diátesis hemorrágica.

Menores

- Accidente isquémico transitorio en los últimos seis meses.
- Tratamiento con anticoagulantes orales.
- Embarazo o primera semana postparto.
- Punción vascular no compresible.
- Resucitación cardiopulmonar traumática.
- Hipertensión arterial refractaria (>180 mmHg).
- Hepatopatía avanzada.
- Endocarditis.
- Úlcera activa.

Considerar trombectomia y trombolisis local en pacientes de riesgo alto y contraindicación a la trombolisi sistémica.

8.4 INTERRUPCIÓN DE VENA CAVA INFERIOR

Filtros permanentes o filtros temporales y/o recuperables.

Indicaciones

- TVP/ TEP documentados y contraindicación a la anticoagulación.
- Nuevo episodio de TEP a pesar de adecuada anticoagulación.
- Hemorragias recurrentes después de TVP-TEP impidiendo anticoagulación.

Indicaciones relativas

- Trombosis de sector femoroilíaco o cava con trombo poco adherido.
- Tromboembolismo séptico (es necesario hacer ligadura).
- TEP crónico en paciente con Cor pulmonale.
- Pacientes de alto riesgo (por ejemplo: enfermedad cardiopulmonar severa, oclusión de >50% de territorio pulmonar, etc) con TVP, que no tolerarían un TEP.

8.5 RECOMENDACIONES AL ALTA ACERCA DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Tipo de episodio	*Riesgo hemorrágico*	*Duración*
TVP[1] proximal/TEP[2] provocada por cirugía		3 meses
TVP proximal/ TEP provocada por factor transitorio no quirúrgico		3 meses
TVP distal aislada provocada por cirugía		3 meses*
TVP distal aislada provocada por factor transitorio no quirúrgico		3 meses
TVP/ TEP no provocada	Bajo / moderado	Indefinida
	Alto	3 meses
TVP/ TEP y cáncer activo	Bajo / moderado	Indefinida
	Alto	Indefinida
2º ETV no provocado	Bajo / moderado	Indefinida
	Alto	3 meses

*En aquellos casos en los que se opte par la anticoagulación.
[1] trombosis venosa profunda
[2] tromboembolismo pulmonar

8.6 ASPIRINA/RIVAROXABÁN PARA TRATAMIENTO INDEFINIDO DE LA ETV

En pacientes con TVP proximal o TEP no provocados, que han completado 6-12 meses de tratamiento anticoagulante a dosis plenas, se puede considerar continuar tratamiento con rivaroxaban 10 mg/día.

9 ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AC x FA	Arritmia completa por fibrilación auricular
ACOD	Anticoagulantes orales
Angio-RM	RM angiografía pulmonar
Angio-TAC	TC angiografía pulmonar
AVC	Accidente vascular cerebral
AVK	Antivitamina K
CIN	Nefropatía inducida por contraste
CUS	Ecografía venosa de compresión limitada a dos puntos/regiones
CVC	Catéter venoso central
DSA	Angiografía de sustracción digital
EEII	Extremidades inferiores
EESS	Extremidades superiores
EP	Embolia pulmonar
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa
FGR	Filtrado glomerular
MC	Medio de contraste
P-gp	Glicoproteína P
PK/PD	Farmacocinética/farmacodinamia
RM	Resonancia magnética
RGE	Reflujo gastroesofágico
RxT	Radiografía de tórax
TC	Tomografía axial computarizada
TAS	Tensión arterial sistólica
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombosis venosa profunda
V/Q	Gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión
VD	Ventrículo derecho
VUS	Ecografía venosa de extremidades inferiores

10 BIBLIOGRAFÍA

- Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Drug-drug interactions of non-vitamin K oral anticoagulants. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016; 12 (12): 1.445-61.
- Amin A. Choosing Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: Practical Considerations We Need to Know. Ochsner Journal 2016; 16 (4): 531-41.
- Hakemi EU, Alyousef T, Dang G, Hakmei J, Doukky R. The Prognostic Value of Undetectable Highly Sensitive Cardiac Troponin I in patients with Pulmonary Embolism. CHEST 2015; 147 (3): 685–94.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2016; 149(2): 315-52.
- Yoo HHB, Queluz THAT, El Dib R. Outpatient versus inpatient treatment for acute pulmonary embolism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 11.
- Crowther MA, Adam Cuker A. Reduced-Intensity Rivaroxaban for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2017; 376(13):1.279-80.
- Burnett AE, Mahan CE, Vázquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment, Journal on Thrombosis and Thrombolysis 2016; 41(1):206–32.
- Aujesky D, Oerrier A, Roy PM, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. Journal of Internal Medicine 2007; 261 (6):597-604.
- Aujesky O, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. The Lancet 2011; 378(9.785):41-8.
- Anticoagulation Toolkit (Version 1.8) A Consortium-Developed Quick Reference for Anticoagulation.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015;17(10):1.467–1.507.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of prefest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350 (9094):1.795-98.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonar embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000; 83 (3): 416-20.
- Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complicaciones in patients with atrial fibrillation: a systematic review. QJMED. 2007; 100: 599-607.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by usin a simple clinical model and D-dimer. Annals of Internal Medicine 2001;135(2) 98-107.
- Martin C, Sobolewski K, Bridgeman P, Boutsikaris D. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: a review. Pharmacy and Therapeutics 2016; 41(12): 770-5.
- Weitz JI, Lensing A, Martin H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2017; 376: 1.211-1.222.
- Rasbob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med 2018; 378: 615-624.

Equipo de trabajo	Lucia Ortega, Roser Cid, Ana Ayestarán. Antonio Pineda, Javier Martínez Agea
Para cualquier aclaración	Lucia Ortega, Roser Cid, Ana Ayestarán. Antonio Pineda, Javier Martínez Egea