

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA TERAPIA ANTITROMBÓTICA Y TROMBOLÍTICA 2005

SOCIEDADES MÉDICAS PARTICIPANTES: SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE CIRUGÍA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE CARDIOLOGÍA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE ANESTESIOLOGÍA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE HEMATOLOGÍA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE NEUROLOGÍA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA CRÍTICA.

MÉDICOS ESPECIALISTAS PARTICIPANTES: ABACHE, ENRIQUE; ARROYO PAREJO, MAX; CABRERA, JOSÉ; CALL, JOSÉ GREGORIO; CARPIO, PABLO; CASTRO BLANCHART, NOHEL; CASTRO, RAMÓN; DE BASTOS, MARIO; DORANTES, FEDERICO; DOVAL, RAÚL; GARCÍA, GUSTAVO; GRANADO, ÁNGEL; GUEDES, JUAN CARLOS; HARTMAN, CARLOS; LIZARRAGA, PEDRO; LÓPEZ HIDALGO, MIGUEL; LUGO, JOAQUÍN; MARULANDA, MARÍA; MORALES BRICEÑO, EDUARDO; MORR, IGOR; NAGY, ELENA; NAVAS, TRINA; OCTAVIO, JOSÉ; PACHECO, MARÍA ZORAIDA; PAREJO, JOSÉ; PÉREZ REQUEJO, JOSÉ LUIS; RAMOS, RÓMULO; RODRÍGUEZ, FERNANDO; SALAZAR, VIRGINIA; STRAGA ZUE, JOSÉ RAMÓN; TEJADA, PAUL; TÉLLEZ-MÉNDEZ, RAMÓN; TORRES VIERA, JOSÉ MIGUEL

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica es un área de creciente interés; un diagnóstico y tratamiento adecuados son imprescindibles para la buena práctica médica, por lo cual se requiere certeza en la toma de decisiones. Motivados por la diversidad de opciones del arsenal terapéutico, se decidió actualizar las pautas venezolanas de terapia antitrombótica y trombolítica, a través de la guía 2005 Metodología para el Desarrollo de las Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia.

Palabras clave: Enfermedad tromboembólica, anticoagulación, antiagregación.

INTRODUCCION

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes, en el proceso de toma de decisiones sobre el cuidado de salud apropiado, en circunstancias clínicas específicas^(1,2).

La enfermedad tromboembólica es una de las causas más importantes de muerte y discapacidad en la medicina moderna. Sus manifestaciones clínicas son múltiples, oscilan desde la cardiopatía isquémica coronaria hasta el tromboembolismo pulmonar y la muerte. Esta revisión se orientará a los temas de importancia en el área quirúrgica. La historia de profilaxis de eventos trombóticos en el paciente con patología médica es reciente.

Un estudio retrospectivo, publicado en 2004, en el cual se evaluó la primera década del uso de tromboprofilaxis farmacológica con los 10 años previos, demostró que la mortalidad en pacientes con Embolismo Pulmonar (EP) disminuyó a partir de la tromboprofilaxis⁽³⁾.

El porcentaje de errores médicos en ETEV oscila entre 5% y 10% lo cual es muy lamentable, cuando al menos la mitad podría evitarse. Algunos de estos errores están ligados a una mala utilización de los fármacos, lo que suele ser debido a un inadecuado conocimiento de las características farmacológicas de los mismos⁽⁴⁾.

Por otro lado, en ocasiones, es mucha la presión que los clínicos reciben por parte de las firmas farmacéuticas, lo que indudablemente puede afectar su quehacer médico⁽⁵⁾.

El tratamiento anticoagulante debe ser utilizado por facultativos adecuadamente preparados para el manejo de los procesos de ETEV.

En Venezuela no hay estudios que sustenten las cifras reales de esta patología, aunque se cuenta con algunas descripciones importantes:

1.- La revisión casuística realizada en ocasión del 40º aniversario de la Maternidad Concepción Palacios, reportó que en un total de 1.328.878 pacientes, sólo hubo 975 episodios de tromboflebitis y 116 EP.

2.- Un estudio que evaluó autopsias entre 1974 y 1977, en el Hospital General del Oeste, encontró una frecuencia de 9,7% de pacientes con EP, con una sospecha de sólo el 22,7% de los casos con el diagnóstico.

3.- En una evaluación a pacientes chagásicos, tanto ambulatorios como hospitalizados, llevada a cabo en Mérida, se obtuvo una frecuencia de ETEV del 30% y 40%, respectivamente.

4.- Según cálculos de la Sociedad Venezolana de Traumatología y Ortopedia, en Venezuela se realizan cerca de 30.000 artroplastias de cadera y de rodilla, lo cual implica una enorme probabilidad de presencia de TVP y / o EP.

En esta revisión, se considerarán las opciones Terapéuticas el Paciente quirúrgico^(6,8,9,10).

Es criterio del comité de trabajo individualizar a cada paciente, tomando en cuenta la importancia del factor de riesgo personal, el tipo de procedimiento quirúrgico, tipo de anestesia, duración de la intervención y experiencia del cirujano⁽¹⁰⁾.

El riesgo de desarrollar TVP debe ser individualizado y estratificado en cuatro niveles:

Riesgo bajo:

- Cirugía simple en pacientes menores de 40 años sin factores predisponentes.

Riesgo moderado:

- Pacientes con factores de riesgo, sometidos a cirugía simple.

- Pacientes entre 40 y 60 años de edad sin factores de riesgo sometidos a cualquier tipo de cirugía.

Riesgo alto:

- Cirugía compleja en paciente de 40 a 60 años de edad, con algún factor de riesgo adicional.
- Mayores de 60 años sometidos a cualquier tipo de cirugía.

Muy alto riesgo:

- Cirugía compleja, en pacientes mayores de 40 años, con TVP previa, cáncer o síndrome de trombofilia.
- Cirugía ortopédica mayor, Neurocirugía electiva, Politraumatizados o pacientes con traumatismos agudos de médula espinal.

Un ensayo realizado por Hass y col reportó que en el paciente para cirugía ortopédica o trauma mayor, la tromboprofilaxis es útil y se definieron factores de predisposición de riesgo. Estos factores de resumen de la siguiente forma:

Factor alto o 3 puntos: cirugía electiva de cadera o rodilla, trauma múltiple, cirugía de columna en paciente con enfermedad neurológica. **Factor moderado o 2 puntos:** artroscopia, inmovilización de miembros inferiores, cirugía de columna en ausencia de alteración neurológica. **Leve o un punto:** cirugía menor de 30 minutos, cirugía de miembros superiores, remoción de pin o placa (material de osteosíntesis). El score de riesgo predisponerte es: puntaje 1,5: Trombofilia, historia de TVP, edad mayor de 70 años, Puntaje 1: enfermedad neoplásica o edad de 60 o 70 años, Puntaje 0,5: obesidad, varices mayores, uso de estrógenos. En este grupo se pudo colocar una línea que define con claridad el riesgo moderado del alto, como lo ilustra la figura.

3			Alto	Riesgo
2				
1	Riesgo	Moderado		
0				
	0,5	1,5		2,5

Clásicamente se han descrito los siguientes factores de riesgo:

Cirugía
Trauma
Inmovilización
Cáncer activo
TVP previa
Edad superior a 40 años
Sepsis
Enfermedad respiratoria severa
Insuficiencia cardíaca congestiva
Enfermedad neurológica aguda
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad autoinmune activa
Embarazo y Puerperio
Obesidad
Deshidratación
Varices
Uso de anticonceptivos orales y de terapia hormonal de la menopausia.
Trombofilia hereditaria o adquirida⁽¹¹⁾.

Los pacientes con cáncer tienen una tendencia aumentada de 4 a 6 veces a desarrollar ETEV comparada con aquellos sin cáncer⁽¹²⁾ y es una de las complicaciones más comunes en los pacientes con enfermedad maligna⁽¹³⁾. La ETEV puede complicar y potencialmente comprometer el tratamiento oncológico y, al mismo tiempo, predecir un peor pronóstico.

Los mecanismos patogénicos de la trombosis en los pacientes con cáncer están relacionados con la actividad protrombótica de la célula tumoral.

Causas predisponentes de trombosis en pacientes con cáncer^(14,15,16).

Dependientes del tumor**Actividad procoagulante (APC)**

-Cáncer procoagulante (CP): Activa al factor X y parece ser Vitamina K dependiente.

-Factor tisular (FT): asociado a CID

-Trombosis inducida por actividad (TIA)

-Mediadores de adhesión/agregación plaquetaria

-Proteínas fibrinolíticas

-Citoquinas

- Factor de Necrosis Tumoral
- Interleuquina 1
- Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF)

Reacciones locales y generales:

-Actividad procoagulante derivada de leucocitos

-Actividad procoagulante derivada de células endoteliales

-Actividad derivada de la inflamación

• Reactantes de fase aguda

• Citoquinas

Terapia oncológica:

-Quimioterapia

-Radioterapia

-Catéteres centrales

Estasis venosa:

-Confinamiento en cama

-Compresión mecánica por el tumor

-Compresión mecánica por adenopatías

Los pacientes con cáncer sometidos a cirugía tienen al menos 2 veces más riesgo de ETEV postoperatoria y un riesgo mayor de 3 veces de EP fatal, que los pacientes sin cáncer a quienes se les realizan procedimientos similares^(17,18,19,20,21,22,23).

La ETEV puede ser una manifestación paraneoplásica o la primera manifestación de un cáncer oculto.

OBJETIVOS**Objetivo General:**

Actualizar las opciones terapéuticas de la enfermedad Tromboembólica referente a los pacientes quirúrgicos.

Objetivos Específicos:

1. Clasificar los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica inherentes al paciente quirúrgico
2. Estatificar la evidencia científica a través de un documento práctico y aplicable a la práctica médica diaria
3. Actualizar la Guía de práctica clínica para terapia tromboembólica en el paciente quirúrgico
4. Definir los cuidados especiales que amerita la terapéutica antitrombótica en el paciente quirúrgico.

MÉTODOS

Se procedió a seleccionar el área de trabajo, definiéndola como “enfermedad tromboembólica arterial y venosa”, tomando como base de discusión el consenso de enfermedad tromboembólica previo (I Reunión de Sociedades Para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. IV Reunión de Expertos en Trombosis Venosa Profunda. Reunión de Punta Cana – República Dominicana. 2 – 4 de junio de 2000., Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Reunión de Margarita – Venezuela. Noviembre 2000.)

Se definió un Grupo de Trabajo constituido por representantes de 13 sociedades científicas, que comprendía médicos expertos en el área, quienes se reunieron en forma sucesiva para revisar la literatura. Los médicos integrantes del Grupo de Trabajo cumplían con los siguientes requisitos: 1) expertos en las áreas relacionadas con la identificación, evaluación, diagnóstico por imágenes, prevención y tratamiento de la trombosis arterial y venosa; 2) amplia representación geográfica y 3) involucrados en actividades de atención médica, docencia e investigación.

El equipo de trabajo fue dividido en 6 grupos según los tópicos de interés (Cardiología, Medicina Interna, Cirugía, Traumatología, Neurología y Situaciones Especiales). Se seleccionaron Coordinadores de cada grupo de trabajo, quienes conformaron el Comité Editor. Todos los equipos trabajaron con la misma secuencia y orientación, basados en la estructura de las Guías de Práctica Clínica (GPC)^(1,2).

Los miembros de los grupos rebieron el material a ser discutido y las GPC recientemente publicadas por organizaciones científicas internacionales^(24,25,26).

Posteriormente, se efectuó una reunión de trabajo para realizar una revisión crítica y sistemática del material entregado. Se seleccionaron y ubicaron nuevas referencias bibliográficas que permitieran la elaboración de recomendaciones preliminares que fueron formalmente presentadas en una reunión general. Este material fue sometido a intensa reevaluación y, con el apoyo de personal especializado en la elaboración de documentos médicos, se produjo un instrumento escrito que fue sometido a una auditoria externa especializada. Para esto se procedió a clasificar las evidencias según su objetividad y calidad científica. Se seleccionó la clasificación de las evidencias según y el grado de recomendación, adaptado por el *American College of Cardiology* y *American Heart Association*, la clasificación de los niveles de evidencia y grado de recomendación se ilustran en las siguientes tablas (Tabla 1 y 2)⁽²⁴⁾.

Tabla 1

Clasificación de las niveles de evidencia	
Nivel	Significado
A	Información derivada de múltiples Experimentos Clínicos Aleatorios o meta-análisis.
B	Información derivada de un Experimento Clínico Aleatorio o estudios no aleatorios.
C	Consenso de opiniones de expertos, estudio de casos o estándar de cuidados.

Tabla 2

Clasificación de las recomendaciones	
Grado	Significado
I	Hay evidencia y/o acuerdo general de que un procedimiento o tratamiento dado es beneficioso, útil y efectivo.
II	Evidencias conflictivas y/o divergencia de opiniones sobre la utilidad o eficacia de un procedimiento o tratamiento.
IIa	La evidencia y/o opinión favorece la utilidad o eficacia
IIb	La utilidad o eficacia no está establecida por la evidencia u opinión
III	Hay evidencia y/o acuerdo de que un procedimiento o tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

Todo esto se resume según lo expresado en la próxima tabla.

Tabla 3

Tamaño del efecto de la recomendación y expresiones		
Grado	Tamaño del Efecto	Expresiones
I	Beneficio >>> Riesgo	•Debe •Es recomendado •Es indicado •Es útil/efectivo/beneficioso
II		
IIa	Beneficio >> Riesgo	•Es razonable •Puede ser útil/efectivo/beneficioso •Probablemente recomendado o indicado
IIb	Beneficio ≥ Riesgo	•Puede ser considerado •Puede ser razonable •Utilidad o efectividad desconocida / oscura / incierta o no bien establecida
III	Riesgo ≥ Beneficio	•No recomendado •No indicado •No es útil/efectivo/beneficioso •Puede ser perjudicial

El documento recibió la evaluación de un auditor externo, luego de lo cual fue evaluado nuevamente al Comité Editor para redactar el documento definitivo. Posteriormente se procedió a la conclusión y edición de la Guía de Práctica Clínica. A partir de las conclusiones de esta Guía se editó el presente trabajo especial para el Área Quirúrgica.

RESULTADOS

1.- Profilaxis

En los pacientes hospitalizados o encamados, en riesgo de ETEV, están indicados los cuidados generales, tales como, deambulación precoz, hidratación adecuada, compresión de los gemelares y evitar la inmovilidad realizando cambios de posición frecuentes (cada 2 - 3 horas). (R: I; NE: B)^(27,28).

La profilaxis de la ETV se basa en dos pilares fundamentales: las medidas mecánicas y las farmacológicas.

1.1.- Métodos mecánicos

La base fisiopatológica de estos métodos es el aumento del flujo y la minimización del estasis venoso de los miembros inferiores. Los instrumentos útiles son medias de compresión graduada y dispositivos de compresión neumática intermitente, los cuales disminuyen la frecuencia de TVP, aunque no del EP. (R: I; NE: A). En comparación con las medidas farmacológicas, no producen mejores resultados^(29,30,31,32,33,34,35).

Deben aplicarse medidas mecánicas a pacientes en quienes la anticoagulación esté contraindicada. (R: I; NE: C)

Es útil la profilaxis con métodos mecánicos en pacientes críticos con alto riesgo de sangrado, la cual debe mantenerse hasta que disminuya este riesgo. (R: I; NE: C)^(36,37,38).

1.2.- Métodos farmacológicos

En profilaxis venosa se utilizan anticoagulantes, los cuales inhiben la formación de fibrina en la cascada de coagulación. La disponibilidad de fármacos es grande, pero en este documento se mencionan aquellos que han demostrado utilidad en la patología venosa y están disponibles en el país.

Estos son:

- Heparina no fraccionada (HNF) 13⁽³⁹⁾
- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): enoxaparina, fra-xiparina, dalteparina y nadroparina^(40,41,42,43,44)
- Antagonistas de la vitamina K: warfarina⁽⁴⁵⁾
- Pentasacáridos sintéticos: fondaparinux⁽⁴⁶⁾
- Inhibidores directos de la trombina: ximelagatran 21⁽⁴⁷⁾

Las medidas farmacológicas serán analizadas, en función de los factores de riesgo, considerando que la mayoría de los pacientes hospitalizados cursa con más de un factor; especialmente, aquellos con patología médica crónica, quienes además pueden ser sometidos a procedimientos quirúrgicos que aumenten su riesgo.

En nuestro país, la larga estancia hospitalaria, en especial en pacientes con patología quirúrgica, ortopédica y oncológica, debe considerarse un agravante que requiere minimizarse, pues incrementa el riesgo de TVP innecesariamente.

Una mención especial merecen los individuos que realizan viajes de más de 6 horas. Según recomienda la Organización Mundial

de la Salud (OMS) estos deben evitar ropa que comprima la cintura y los miembros inferiores, deben movilizarse con frecuencia (caminar cada hora), comprimir periódicamente los músculos gemelares, aumentar el consumo de líquido y evitar el consumo de café y alcohol. (R: I; NE: C). En pacientes con riesgo conocido de TVP podría considerarse el uso de medias antiembólicas (R: IIb; NE: B) y/o la utilización de HNF o HBPM en dosis únicas previas al viaje. (R: IIa; NE: C)

1.3.- Tromboprofilaxis en el paciente quirúrgico

1.3.1.- Cirugía general

a.- Pacientes de bajo riesgo: Se deben aplicar sólo medidas generales y profilaxis mecánica. (R: I; NE: C)^(6,11,48,49,50,51)

b.- Pacientes de riesgo moderado: Es efectivo aplicar medidas generales y profilaxis mecánica, acompañadas de heparinas: (R: I; NE: A)^(8,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66).

HNF	5.000 UI c/ 12h
Enoxaparina	20 mg s.c. c/24h
Dalteparina	2500 u.s.c. c/24h
Nadroparina	7500 u.s.c. c/24h

c.- Pacientes de alto riesgo: Se deben administrar medidas generales, medias de compresión graduadas y/o bombas de compresión neumática intermitente. (R: I; NE: A)^(52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66)

HNF	5000 UI c/8 h s.c
Enoxaparina	40mg s.c. c/24h
Dalteparina	5000 u.s.c. c/24h
Nadroparina	7500 u.s.c. c/ 12h

En pacientes con riesgo de hemorragia o contraindicación de uso de heparinas, se recomiendan medidas generales más medias de compresión graduada y/o bombas de compresión neumática intermitente. (R: I; NE: A)^(6,11,48,49,50,51).

En pacientes sin riesgo de hemorragia, con contraindicación de uso de heparinas, podría ser útil la administración de fondaparinux. (R: IIb; NE: B)⁽⁴⁶⁾.

d.- Pacientes de muy alto riesgo: Están indicadas las medidas generales aunadas a medias de compresión graduadas y/o bombas de compresión neumática intermitente, en conjunto con HBPM - enoxaparina, dalteparina o nadroparina-, a las mismas dosis de alto riesgo (R: I; NE: A)^(6,11,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66).

1.3.2.- Cirugía urológica

En cirugía transuretral se recomiendan las medidas generales como única medida de profilaxis (R: I; NE: B)^(67,68,69,70,71,72).

En cirugía mayor con indicación de tromboprofilaxis y alto riesgo de sangrado (prostatectomía suprapúbica y radical), se recomienda el uso de profilaxis mecánica con medias de compresión graduada y bombas de compresión intermitente (R: I; NE: B)^(67,68,69,72,73,74,75,76,77,78,79).

En pacientes con múltiples factores de riesgo (cáncer urológico,

edad avanzada, antecedentes de enfermedad tromboembólica), pueden ser beneficiosas las medidas de profilaxis mecánicas pre operatorias, seguidas de HNF o HBPM en el post operatorio cuando el riesgo de sangramiento haya disminuido (R: IIa; NE: B)^(68,80,81,82).

1.3.3.- Cirugía ginecológica

En cirugía de corta duración para enfermedad benigna (menos de 30 minutos), sin factores de riesgo, se recomiendan medidas generales y profilaxis mecánica (R: I; NE: B)^(11,83,84,85).

En cirugía mayor o compleja, benigna, sin factores de riesgo adicionales, están indicadas las medidas para grupos de riesgo moderado. (R: I; NE: B)^(84,86,87,88,89).

En pacientes con enfermedad maligna se recomienda aplicar las medidas descritas para grupos de alto riesgo. (R: I; NE: A)^(5,6,57,90,91,92,93,94,95).

1.3.4.- Cirugía oncológica

En vista de que los pacientes con cáncer son considerados de alto o muy alto riesgo, se deben aplicar las medidas sugeridas para este grupo (R: I; NE: A)^(5,6,57,90,91,92,93,94,95).

1.3.5.- Cirugía laparoscópica

El riesgo de desarrollar TVP en una cirugía laparoscópica es mayor durante la intervención quirúrgica, debido al incremento de presión intraabdominal inherente a este procedimiento.

Para trombopprofilaxia en cirugía laparoscópica, sólo están indicadas las medidas generales (R: I; NE: B)^(6,11,96,97,98).

En pacientes con factores de riesgo individuales, que se sometan a cirugía laparoscópica, están indicadas las medidas profilácticas según el grupo de riesgo (R: I; NE: B)^(11,96,97,98,99,100,101,102).

En pacientes que requieran posición ginecológica y/o posición de Fowler, puede ser beneficioso el uso de medias de compresión graduada durante la intervención y/o bombas de compresión neumática intermitente (R: IIa; NE: C)^(11,103,104).

1.3.6.- Cirugía bariátrica

El paciente obeso que va a ser sometido a cirugía bariátrica, por su condición de sobrepeso, presenta un alto o muy alto riesgo de TVP.

En el paciente obeso el volumen intravascular no guarda relación lineal con el peso corporal total, por lo que el uso de HBPM, basado en el peso corporal total, podría llevar a sobredosificación. Mientras que, la administración de dosis fijas de heparinas puede causar subestimación de la dosis profiláctica ideal. En esta condición -en los centros donde sea posible- es razonable la medición del factor anti Xa, 4 horas luego de la primera administración. (R: IIa; NE: C). El rango terapéutico conservador es de 0.6 a 1.0 UI/mL.

En estudios prospectivos con pacientes sometidos a cirugía bariátrica, dosis de 30 ó 40 mg de enoxaparina cada 12 horas han demostrado una disminución significativa de la incidencia de TVP posoperatoria. En pacientes con esta condición puede ser beneficiosa la administración de 40 mg de enoxaparina dos veces al día (R: IIa; NE: B)^(65,105,106,107).

1.3.7.- Paciente quemado

Puede ser efectiva la administración de trombopprofilaxis en el paciente con quemaduras severas con importante compromiso del área corporal (R: IIa; NE: B)^(108,109,110,111).

1.3.8.- ¿Cuándo iniciar la trombopprofilaxis?

La efectividad de la trombopprofilaxis es mayor cuando se inicia en un tiempo cercano al período operatorio.

Los estudios no demuestran mejores resultados si las HBPM se inician en el pre o en el post-operatorio, por lo que es razonable su administración 2 horas o menos antes de iniciarse la cirugía o hasta 6 horas después de realizada la intervención (R: IIa; NE: B)^(112,113,114,185).

1.3.9.- Duración de la trombopprofilaxis

Dependiendo del nivel de riesgo del paciente y de su posibilidad de TVP luego del egreso de la institución, puede ser útil seguir las indicaciones propuestas: (R: IIa; NE: C)⁽¹¹³⁾.

a.- Riesgo moderado: hasta el egreso del paciente.

b.- Riesgo alto: durante 7 a 10 días.

c.- Riesgo muy alto: de 3 a 4 semanas. En este caso se pueden utilizar anticoagulantes orales (warfarina).

En profilaxis de cirugía general se dispone de una nueva droga, denominada fondaparinux, la cual ha reportado una disminución del riesgo del 55% aproximadamente. Podría considerarse su administración en dosis de 2,5 mg subcutáneo, una vez al día, por 7 días (R: IIb; NE: C)^(114,115).

2.- Tratamiento de TVP y EP

2.1.- Trombosis venosa profunda (TVP)

Se debe administrar anticoagulación farmacológica, a la brevedad, en TVP con diagnóstico demostrado (R: I; NE: A)^(28,116,117,118,119,120).

Se recomienda anticoagulación en casos de alta sospecha diagnóstica de TVP sin demostración definitiva (R: I; NE: C)^(28,116,117,118,119,120,121).

a.-HNF más warfarina:

Se debe iniciar la HNF en bolus de 10.000 UI, vía intravenosa (R: I; NE: A). El TTPa debe medirse 6 horas posterior a la primera dosis administrada y deben utilizarse los nomogramas para el ajuste de la dosis ideal de administración intravenosa sucesiva^(116,117,118,119,120,121,122,123).

Nomograma de dosificación para heparina no fraccionada

TTPa	BOLUS (U)	Mantenimiento (min)	Tasa de cambio (mL/h)	Repetir TTPa
<50	5000	0	3	6h
50 -59	0	0	3	6h
60-85	0	0	0	24h
86-95	0	0	-2	24h
96-120	0	30	-2	6h
>120	0	60	-4	6h

Infusión de heparina basada en 20000 UFH en 500 mL, de tal forma que 1 mL/h corresponde a 40 UI/h. La infusión se inicia a 32 mL/h luego de iniciar un bolus de 5000 UI.

Se recomienda seguir con una infusión continua de HNF con bomba de infusión, hasta lograr mantener un nivel adecuado de anticoagulación, es decir, mantener un TTPa entre 1,5 y 2,5, según normograma (R: I; NE: A)^(116,117,118,119,120,121,122,123).

La administración de HNF debe realizarse por infusión continua y el requisito mínimo es contar con una bomba de infusión (R: I; NE: A)^(116,117,118,119,120,121,122,123).

La HNF debe mantenerse por 5 días consecutivos y no suspenderse hasta documentar 2 medidas de INR en rango terapéutico (R: I; NE: A)^(116,117,118,119,120,121,122,123).

En pacientes con insuficiencia renal crónica, con clearance de creatinina <30 mL/min e indicación de tratamiento de ETEV, es razonable el uso de HNF y se prefiere a las HBPM (R: IIa; NE: C)^(41,42,124).

La resistencia a la HNF se define como la necesidad de más de 35.000 UI para alcanzar un aPTT adecuado y se describe en el 25 % de los pacientes. Los casos de resistencia a la HNF deben ser evaluado en conjunto con un hematólogo.

El riesgo de sagrado al usar HNF depende de la cantidad total de heparina administrada.

Debe iniciarse con warfarina en conjunto con la HNF, en dosis de 5 mg/día vía oral por 3 días (R: I; NE: A)^(118,119,125,126,127,128,129,130).

A partir de este momento, iniciar ajustes según los valores de INR, los cuales deben mantenerse en un rango terapéutico entre 2 y 3.

No se documentó evidencia alguna que justifique utilizar niveles mayores de anticoagulación en grupos especiales, para mejorar su pronóstico en cuanto a complicaciones propias de los fenómenos trombóticos o a la aparición de fenómenos trombóticos futuros.

b.- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) más warfarina:

Se debe administrar HBPM en pacientes hospitalizados (R: I; NE: A) y en pacientes ambulatorios. (R: I; NE: C) En la práctica clínica se ha demostrado el beneficio de las HBPM, respecto a no requerir la evaluación de los niveles de anticoagulación^(130,131,132,133,134,135,136).

La administración de una HBPM debe iniciarse en conjunto con warfarina, y seguir las pautas descritas para la HNF. (R: I; NE: A)^(118,119,125,126,127,128,129,130).

c.- Pentasacáridos sintéticos:

Puede ser considerada la administración de fondaparinux en el tratamiento de TVP, el único pentasacárido sintético inhibidor selectivo del factor Xa, disponible en Venezuela. (R: IIb; NE: C).137,138

d.- Inhibidores directos de la trombina:

El único inhibidor directo de la trombina disponible en Venezuela es ximelagatran. Su efectividad en prevención secundaria de la TVP no está bien establecida. (R: IIb; NE: C)^(147,139).

Ximelagatran no requiere de monitorización de los niveles de

anticoagulación, por lo que promete ser más sencillo de administrar que la warfarina.

e.- Fibrinolíticos.

No está indicado el uso rutinario de fibrinolíticos por vía sistémica ni a través del catéter. (R: III; NE: C)^(140,141,142).

Puede ser razonable la administración de fibrinolíticos en pacientes con TVP masiva iliofemoral y riesgo de gangrena. (R: IIb; NE: C)^(140,141,142).

f.- Trombectomía

No se recomienda la trombectomía. (R: III; NE: C) Podría ser útil en pacientes con trombosis iliofemoral masiva con riesgo de gangrena. (R: IIb; NE: C)^(143,144,145).

g.- Filtros de vena cava

En general, no deben utilizarse filtros de vena cava. (R: III; NE: A) Puede ser útil su administración en EP a repetición, falla de la anticoagulación y para prevenir EP en caso de contraindicación de anticoagulación. (R: IIa; NE: B)^(146,147).

La TVP en miembros inferiores requiere tratamiento a largo plazo, y depende de la estratificación del riesgo:

a.- Sin riesgo o riesgo mínimo detectable: debe mantenerse 3 meses. (R: I; NE: A)^(128,129,148).

b.- TVP Idiopática. Se debe mantener entre 6 a 12 meses (R: I; NE: A). En pacientes con un primer episodio puede considerarse terapia de por vida. (R: IIb; NE: A)^(125,127,149,150,151).

c.- Paciente con cáncer: debe ser indefinido o hasta que el cáncer sea resuelto. (R: I; NE: C) Es razonable la administración de Dalteparina entre 3 y 6 meses. (R: IIa; NE: A)^(151,152,186).

d.- Primer episodio de síndrome antifosfolipídico en combinación con trombofilia: se recomienda tratamiento por 12 meses (R: I; NE: C) y puede ser beneficioso mantenerlo de por vida^(151,153,154,155,156,157,158,159).

Debe mantenerse la anticoagulación con warfarina, (R: I; NE: A) con controles periódicos de INR y educación al paciente respecto a la importancia de cumplir su tratamiento, así como evitar la automedicación, ingesta de productos naturales y alimentos que puedan alterar el nivel de anticoagulación.

2.2.- Embolismo pulmonar

La sospecha de embolismo pulmonar (EP) requiere de medidas diagnósticas y terapéuticas inmediatas, debido a los riesgos inherentes.

En EP se debe administrar HNF o HBPM:

- EP confirmado (R: I; NE: A)^(160,161,162,163).

- EP no confirmado (R: I; NE: C)^(163,164).

Los esquemas terapéuticos de la TVP y el EP son iguales. Es preferible la administración de HBPM por su facilidad de administración y pocas complicaciones. La necesidad de monitoreo con HBPM es excepcional.

En pacientes con IRC (Depuración <30 mL/min) se prefiere HNF.

Debe iniciarse con warfarina y heparina en forma simultánea. (R: I; NE: A) La heparina debe suspenderse sólo cuando el INR esté por encima de 2 (R: I; NE: A)^(160,165,166).

No se recomienda realizar trombolisis sistémica ni local vía catéter (R: III; NE: C)^(116,7168,169,170,171,172,173).

Puede ser razonable utilizar fibrinolíticos vía sistémica en pacientes seleccionados y hemodinámicamente inestables. (R: IIb; NE: B), para lo cual se recomiendan períodos cortos de estreptokinasa, en dosis de carga de 250.000 UI, seguidas de dosis de infusión de 100.000 UI/hora. También se puede administrar un bolus de 4.400 UI/Kg de urokinasa, seguido de 2200 UI por 12 horas, o 100 mg de t-PA en 2 horas. (R: IIb; NE: B)^(172,173,174).

Con estreptokinasa y urokinasa no debe administrarse heparina, mientras que con t-PA es opcional dar la heparina posteriormente^(172,173,174,175).

Puede ser efectivo administrar heparina si el tiempo de trombina baja de 30 seg, entre las 6 y 12 horas luego de suministrado el fibrinolítico. (R: IIa; NE: C) En caso de no contar con el tiempo de trombina (TT), se deben evaluar los niveles de fibrinógeno, antes de iniciar con las heparinas. (R: I; NE: C) Se debe considerar que niveles de fibrinógeno menores de 150 mg/dL con productos de degradación mayores de 400 µg/mL, se relacionan con un riesgo aumentado de sangramiento en 2.5 a 5 veces.

La heparina se administra en conjunto con warfarina, con criterios de largo plazo.

No están indicadas la trombectomía, embolectomía ni dispositivos mecánicos. (R: III; NE: C)^(174,177,178).

El fondaparinux ha sido ensayado en el EP, con menor extensión que las drogas mencionadas previamente, su uso debe ser individualizado y razonado mientras no exista mayor evidencia. (R: IIb; NE: C)⁽¹³⁸⁾.

2.3.- Trombosis de miembro superior

Esta situación merece atención especial, pues es poco sospechada y, por ende, menos diagnosticada. Sus más importantes factores de riesgo son: ejercicio físico predominante de miembros superiores (enfermedad del esquiador), uso de catéteres y situaciones clínicas predisponentes como trombofilias, cáncer y síndrome antifosfolipídico. Es efectivo el tratamiento con HNF o con HBPM. (R: I; NE: C)^(179,180).

La trombolisis puede ser beneficiosa en casos de bajo riesgo de sangrado y si se presume reciente instalación de la trombosis (R: IIa; NE: C)⁽¹⁷⁹⁾.

2.4.- Tromboflebitis superficial aislada o espontánea

a.- De segmento corto (< 20 cm): se diagnostica por Doppler y es infrecuente. Puede tener una enfermedad de base relacionada con fenómenos trombóticos, por lo cual hay que investigar las potenciales etiologías implicadas.

b.- Asociada o no a várices: posee menos complicaciones. Puede ser beneficioso el tratamiento local con antiinflamatorios

locales o sistémicos. (R: IIa; NE: C). En caso de que la tromboflebitis no esté asociada a várices, se requiere descartar la presencia de trombofilia y malignidad.

c.- Con extensión a safena: es la que más frecuentemente se asocia con TVP -hasta en un 24 % de los casos-, por lo que debe estudiarse y tratarse como una TVP, en caso de ser demostrada.

Las evidencias respecto al tratamiento de la tromboflebitis superficial aislada no son concluyentes. Si es de segmento corto o con extensión a safena, la terapia puede ser con HBPM o HNF, durante 10 días a 4 semanas. (R: IIa; NE: B) No existen niveles de recomendación ni de evidencia respecto a las dosis.

El síndrome postflebítico debe considerarse como un riesgo, ya que es una consecuencia frecuente de la insuficiencia venosa crónica y/o de TVP previa. Puede indicarse el uso de medias elásticas con presión entre 30 - 40 mmHg en el tobillo, durante 2 años, para la prevención de su aparición (R: IIa; NE: B)⁽⁸¹⁾.

2.5.- Enfermedad arterial periférica

2.5.1.- Enfermedad arterial periférica aguda

El tratamiento de la enfermedad arterial periférica aguda puede ser farmacológico, intervencionista o quirúrgico.

2.5.1.1.- Enfermedad isquémica aguda de miembros inferiores:

El pronóstico de esta enfermedad depende de la decisión terapéutica, en especial, de la precocidad con la cual se tome, cuyas pautas farmacológicas son las siguientes:

a.- Anticoagulación: Debe iniciarse lo antes posible, a fin de inhibir la expansión del trombo en la zona afectada. Se debe considerar que, al indicarse previo en conjunto con trombolisis o cirugía, la anticoagulación incrementa la presencia de hematomas.

Es razonable la administración de dosis tradicionales de HNF, con base en los esquemas de control planteados anteriormente (R: IIa; NE: B).

Si no se dispone de HNF o de bomba de infusión, puede ser efectivo administrar HBPM (R: IIa; NE: C).

Es razonable indicar warfarina en forma crónica, y esto depende de la lesión, de la fuente del émbolo y de la necesidad de cirugía o procedimiento endovascular. (R: IIa; NE: B). Las dosis y el control de PT son similares a los planteados anteriormente.

Posterior al evento tromboembólico, el principal papel de la terapia anticoagulante continua (HNF seguida de warfarina), consiste en prevención de recurrencia, en caso de que la fuente del embolismo no haya podido erradicarse o corregirse.

b.- Trombolisis: Su indicación debe evaluarse cuidadosamente y en forma individualizada, con el objetivo de lisis el trombo y mantener la permeabilidad del vaso. La trombolisis representa una opción para el tratamiento del embolismo arterial agudo.

En la actualidad se prefiere la trombolisis intra-arterial que la

sistémica, con un tiempo límite de 14 días, 42 luego de este período la cirugía podría ofrecer mejores resultados.

Puede considerarse el uso de reteplase en dosis de 0,5 a 2 UI/H en infusión continua (R: IIb; NE: B).

Es razonable la administración de uroquinasa en dosis de 4.000 UI/H, durante las primeras 4 horas, seguida de 2.000 UI/H durante las 48 horas siguientes (R: IIa; NE: B).

Esquema de tratamiento con trombolíticos

AGENTE	ESQUEMA	REFERENCIA
Pasos a seguir:		
Estreptokinasa	1,000–3,000 IU cada 2, 3, 5–15 min	Hess H, Ingrisch H, Mietaschk A, Rath H. Local low-dose thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusions. <i>N Engl J Med</i> 1982;307: 1627-1630. Lammer J, Pilger E, Justich E, Neumayer K, Schreyer H. Fibrinolysis in chronic arteriosclerotic occlusions: intrathrombotic injections of streptokinase. <i>Radiology</i> 1985;157: 45-50. Lammer J, Pilger E, Neumayer K, Schreyer H. Intraarterial thrombolysis: long-term results. <i>Radiology</i> 1986;161:159-163.
Uroquinasa	3.000–4.000 IU cada 3–5 min	Lammer J, Pilger E, Neumayer K, Schreyer H. Intraarterial thrombolysis: long-term results. <i>Radiology</i> 1986;161: 159-163. Pilger E, Lammer J, Beruch H, Steiner H. Intra-arterial fibrinolysis: in vitro and prospective clinical evaluation of three fibrinolytic agents. <i>Radiology</i> 1986;161: 597-599. Hess H, Mietaschk A, Brückl R. Peripheral arterial occlusions: a 6-year experience with local low-dose thrombolytic therapy. <i>Radiology</i> 1987; 163:753-758.
Infusión continua:		
Estreptokinasa	5000 IU/h	Muchos reportes en los años 1980: Berridge DC, Gregson RHS, Hopkinson BR, Makin GS. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. <i>Br J Surg</i> 1991;78: 988-995. Browse DJ, Barr H, Torrie EPH, Galland RB. Limitations to the widespread usage of low-dose intra-arterial thrombolysis. <i>Eur J Vasc Surg</i> 1991;5: 445-449. Browse DJ, Torrie EPH, Galland RB. Low-dose intra-arterial thrombolysis in the treatment of occluded vascular grafts. <i>Br J Surg</i> 1992;79:86-88. Earnshaw JJ, Scott DJA, Horrocks M, Baird RN. Choice of agent for peripheral thrombolysis. <i>Br J Surg</i> 1993;80:25-27. Giddings AEB, Quaraishy MS, Walker WJ. Long-term results of a single protocol for thrombolysis in acute lower limb ischaemia. <i>Br J Surg</i> 1993;80:1262-1265.
	10.000 IU/h	Browse DJ, Barr H, Torrie EPH, Galland RB. Limitations to the widespread usage of low-dose intra-arterial thrombolysis. <i>Eur J Vasc Surg</i> 1991;5:445-449. Earnshaw JJ, Scott DJA, Horrocks M, Baird RN. Choice of agent for peripheral thrombolysis. <i>Br J Surg</i> 1993;80:25-27. Barr H, Lancashire MJR, Torrie EPH, Galland RB. Intra-arterial thrombolytic therapy in the management of acute and chronic limb ischaemia. <i>Br J Surg</i> 1991; 78:284-287.
Urokinasa		
Dosis bajas	100.000 IU/h	Fiessinger JN, Aiach M, Capron L, Devanlay M, Vaissayrat M, Juillet Y. Effect of local urokinase on arterial occlusion of lower limbs. <i>Thromb Haemost</i> 1981;45: 230-232. Fiessinger JN, Vitoux JF, Pernes JM, Roncato M, Aiach M, Gaux JC. Complications of intraarterial urokinase-lys-plasminogen infusion therapy in arterial ischemia of lower limbs. <i>Am J Roentengenol</i> 1986;146:157-159. Pernes JM, de Almeida Augusto M, Vitoux JF, Raynaud A, Fiessinger JN, Brenot P, Fabiani

JN, Murday A, Gaux JC. Local thrombolysis in peripheral arteries and bypass grafts. *J Vasc Surg* 1987;6:372-378.

Enon B, Reigner B, Lescalie F, l'Hoste P, Peret M, Chevnlir JM. In situ thrombolysis for late occlusion of suprafemoral prosthetic grafts. *Ann Vasc Surg* 1993;7:270-274.

Law MM, Gelabert HA, Quinones-Baldrich WJ, Ahn SS, Moore WS. Continuous postoperative intra-arterial urokinase infusion in the treatment of no reflow following revascularization of the acutely ischemic limb. *Ann Vasc Surg* 1994;8:66-73.

Dosis altas

rt-PA	0,25, 0,5, 1, ó 2,5 mg/h	Earnshaw JJ, Westhy JC, Gregson RHS, Makin GS, Hopkinson BR. Local thrombolytic therapy of peripheral arterial ischaemia with tissue plasminogen activator: a dose ranging study. <i>Br J Surg</i> 1988;75: 1196-1200. Lonsdale RJ, Berridge DC, Earnshaw JJ, Harrison JD, Gregson RHS, Wenham PW, Hopkinson BR, Makin GS. Recombinant tissue-type plasminogen activator is superior to streptokinase for local intra-arterial thrombolysis. <i>Br J Surg</i> 1992;79: 272-275.
	0,5 mg/h	Berridge DC, Gregson RHS, Hopkinson BR, Makin GS. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. <i>Br J Surg</i> 1991;78: 988-995. Berridge DC, Gregson RHS, Hopkinson BR, Makin GS. Intra-arterial thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA): the optimal agent, at the optimal dose? <i>Eur J Vasc Surg</i> 1989;3:327-332. Browse DJ, Torrie EPH, Galland RB. Low-dose intra-arterial thrombolysis in the treatment of occluded vascular grafts. <i>Br J Surg</i> 1992;79:86-88. Earnshaw JJ, Scott DJA, Horrocks M, Baird RN. Choice of agent for peripheral thrombolysis. <i>Br J Surg</i> 1993;80:25-27.
	0,5, 1, 3, ó 10 mg/h	Lacroix H, Suy R, Nevelsteen A, Verheyen L, Stockx L, Wilms G, Verhaeghe R. Local thrombolysis for occluded arterial grafts: is the yield worth the effort? <i>J Cardiovasc Surg</i> 1994;35:187-191.
	3, 5, o 10 mg/h	Verstraete M, Hess H, Mahler F, Mielasch A, Roth FJ, Schneider E, Baert AL, Verhaeghe R. Femoro-popliteal artery thrombolysis with intra-arterial infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator-Report of a pilot trial. <i>Eur J Vasc Surg</i> 1988;2:155-159.
	10 mg/h (max. 30 mg)	Nilsson L, Albrechtsson U, Jonung T, Ribbe E, Thorvinger B, Thome J, Astedt B, Norgren L. Surgical treatment versus thrombolysis in acute arterial occlusion: a randomized controlled study. <i>Eur J Vasc Surg</i> 1992;6:189-193.
	0,025 ó 0,05 mg/kg/h	Krupski WC, Feldman RK, Rapp JH. Recombinant human tissue-type plasminogen activator is an effective agent for thrombolysis of peripheral arteries and bypass grafts: preliminary report. <i>J Vasc Surg</i> 1989; 10:491-500.
	0.05 mg/kg/h	The STILE Investigators. Results of a prospective randomised trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischaemia of the lower extremity. The STILE trial. <i>Ann Surg</i> 1994;220:251-268.
	0,05 ó 0,1 mg/kg/h	Graor R, Risius B, Lucas FV, Young JR, Ruschhaupt WF, Beven EG, Grossbard EB. Thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with peripheral arterial disease. <i>Circulation</i> 1986;74 (Suppl 1):1-15. Risius B, Graor RA, Geisinger MA, Zelch MG, Lucas FV, Young JR. Thrombolytic therapy with recombinant human tissue type plasminogen activator: a comparison of two doses. <i>Radiology</i> 1987;164: 465-468.

Infusión continua:

Urokinasa	4.000 UI/min flujo anterogrado
-----------	--------------------------------

Modificaciones	1.000 UI/min hasta completar lisis	McNamara TO, Fischer JR. Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: improved results using high-dose urokinase. <i>Am J Roentgenol</i> 1985;144:769-775.
	4.000 IU/min flujo anterogrado	
	1.000 a 2.000 UI/min hasta completar lisis	DeMaiores CA, Mills JL, Fujitani RM, Taylor SM, Joseph AE. A reevaluation of intraarterial thrombolytic therapy for acute lower extremity ischemia. <i>J Vasc Surg</i> 1993;17:888-895.
	4.000 UI/min por 2 h	
	2.000 UI/min por las siguientes 2 h	
	1.000 UI/min por el resto	Ouriel K, Shortell CK, De Weese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MVU, Gutierrez DII, Manzione JV, Co C, Marder JV. A comparison of thrombolytic therapy with operative vascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. <i>J Vasc Surg</i> 1994;19:1021-1070.
	250.000 UI seguido por 4.000 UI/min por 4 h y 2.000 UI/min durante 36 h	The STILE Investigators. Results of a prospective randomised trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischaemia of the lower extremity. The STILE trial. <i>Ann Surg</i> 1994;220:251-268.
	4.000 UI/min por 4 h	
	2.000 UI/min durante 48 h	Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA for the TOPAS Investigators. Thrombolysis or peripheral arterial surgery (TOPAS): phase I results. <i>J Vasc Surg</i> 1996;23:64-75.
Bolo intratrombo		
UK	120.000 a 250.000 UI dosis inicial	Sullivan KL, Gardiner GA, Shapiro MJ, Bonn J, Levin DC. Acceleration of thrombolysis with a high-dose transthorbus bolus technique. <i>Radiology</i> 1989;173:805-808.
	60.000 UI dosis inicial seguido por el esquema de McNamara	Meyerovitz MF, Goldhaber SZ, Reagan K, Polak JF, Kandarpa K, Grassi CJ, Donovan BC, Bettmann MA, Harrington DP. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus urokinase in peripheral arterial and graft occlusions: a randomized trial. <i>Radiology</i> 1990;175:75-78. http://www.jvir.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=radiology&resid=175/1/75 Gardiner GA, Meyerovitz MF, Stokes KR, Clouse ME, Harrington DP, Bettmann MA. Complications of transluminal angioplasty. <i>Radiology</i> 1986;159:201-208.
	250.000 UI dosis inicial seguido por 50.000 IU/h	Parent FN, Piotrowski JJ, Bernhard VM, Pond GD, Pabsi TS, Bull DA, Hunter GC, McIntyre KE. Outcome of intra-arterial urokinase for acute arterial occlusion. <i>J Cardiovasc Surg</i> 1991;32:680-690.
rt-PA	3 x 5 mg (intervalos de 5-10 min) seguido por 0,05 mg/kg/h	Juhan C, Haupt S, Miltgen G, Girard N, Dulac P. A new intra-arterial rt-PA dosage regimen in peripheral arterial occlusion: bolus followed by continuous infusion. <i>Thromb Haemost</i> 1991;65:635. Buckenharn TM, George CD, Chester JF, Taylor RS, Dormandy JA. Accelerated thrombolysis using pulsed intra-thrombus recombinant tissue type plasminogen activator. <i>Eur J Vasc Surg</i> 1992;6:237-240.
	0,33 mg/mL 0,2 mL cada 15 s por 15 min cada 30 s posteriormente	Yusuf SW, Whitaker SC, Gregson RHS, Wenham PW, Hopkinson BR, Makin GS. Experience with pulse-spray technique in peripheral thrombolysis. <i>Eur J Vasc Surg</i> 1994; 8:270-275.
Infusion periódica (pulse spray)		
UK	25.000 UI/mL	

	0.2 ml cada 30 s por 20 min cada 60s posteriormente	Valji K, Bookstein JJ, Roberts AC, Sanchez RB. Occluded peripheral arteries and bypass grafts: lytic stagnation as an endpoint for pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis. Radiology 1993;188: 389-394.
	20.000 UI/cm longitud de oclusión (microhole balloon catheter)	Schneider E. Die perkutane transluminale Angioplastie, lokale Thrombolyse und perkutane Thrombenextraction in der Behandlung von Extremitäten Arteri-enverschlüssen. Internist 1989;30: 440-446.
	25.000 UI/10 cm de trombos, seguidos de infusión graduada	Kandarpa K, Chopra PS, Arung JE, Meyerovitz MF, Goldhaber SZ. Intraarterial thrombolysis of lower extremity occlusion: prospective randomized comparison of forced periodic infusion and conventional slow continuous infusion. Radiology 1993;188:861-867.
rt-PA	0.5 mg/ml	
rt-PA	0.2 ml cada 30 s por 20 min cada 60s posteriormente	Valji K, Bookstein JJ, Roberts AC, Sanchez RB. Occluded peripheral arteries and bypass grafts: lytic stagnation as an endpoint for pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis. Radiology 1993;188: 389-394.
	0.5 to 1 mg/cm longitud de oclusión (microhole balloon catheter)	Schneider E. Die perkutane transluminale Angioplastie, lokale Thrombolyse und perkutane Thrombenextraction in der Behandlung von Extremitäten Arteri-enverschlüssen. Internist 1989;30: 440-446.
<i>Trombolisis intraoperatoria</i>		
SK	50.000 a 150.000 UI bolo lento o infusión durante 30 min	Comerota AJ, White JV, Grosh JD. Intra-operative, intra-arterial thrombolytic therapy for salvage of limbs in patients with distal arterial thrombosis. Surg Gynecol Obstet 1989;169:283-289. Quinones-Baldrich WJ, Zierler RE, Hiatt JC. Intra-operative fibrinolytic therapy in acute arterial occlusion. Surg Gynecol Obstet 1988;167:87-91. Beard JD, Nyameke J, Earnshaw JJ, Scott DJA, Thompson JF. Intra-operative streptokinase: a useful adjunct to balloon catheter embolectomy. Br J Surg 1993;80:21-24. Earnshaw JJ, Beard JD. Intraoperative use of thrombolytic agents. Br Med J 1993;307:638-639
UK	250.000 a 500.000 UI bolo en la salida distal del vaso	Comerota AJ, White JV, Grosh JD. Intra-operative, intra-arterial thrombolytic therapy for salvage of limbs in patients with distal arterial thrombosis. Surg Gynecol Obstet 1989;169:283-289.
UK	1.000 a 2.000 UI/min dentro del trombo distal	Riggs P, Ouriel K. Thrombolysis in the treatment of lower extremity occlusive disease. Surg Clin N Am 1995;75:633-645.
	250.000 UI sobre 30 min (con la entrada ocluida)	Gonzales-Fajardo JA, Perez-Burkhardt JL, Mateo AM. Intraoperative fibrinolytic therapy for salvage of limbs with acute arterial surgery: an adjunct to thromboembolectomy. Ann Vasc Surg 1995;9: 179-186.
	375.000 UI sobre 30 min (con la entrada ocluida)	Knaus J, Ris HB, Stirnemann P. Intraoperative catheter thrombolysis as an adjunct to surgical revascularisation for infrainguinal limb-threatening ischaemia. Eur J Vasc Surg 1993;7:507-512.
rt-PA	3 x 5 mg bolo durante 30 min	Earnshaw JJ, Birch P. Peripheral thrombolysis: state of the art. Cardiovasc Surg 1995;3:357-367.

Hoy en día, no se cuenta con suficiente evidencia respecto a cuál droga posee mayor eficacia y seguridad en trombolisis intra-arterial. Los estudios indican que la decisión entre trombolisis y cirugía es difícil; aunque la trombolisis causa mayores complicaciones hemorrágicas, podría disminuir la necesidad de cirugía mayor⁽¹¹⁾.

No está indicado el uso de inhibidores de los receptores IIb/IIIa en combinación con trombolisis. (R: III; NE: C)

c.- Injertos vasculares: Es razonable la administración de HNF en la cirugía vascular, aunque es necesario individualizar la decisión (R: IIa; NE: B)^(6,48).

La antiagregación plaquetaria también está indicada. Se debe administrar aspirina en dosis de 100 a 325 mg/día luego de la intervención quirúrgica (R: I; NE: A).^{49,50} Es razonable administrar aspirina en dosis de 100 a 325 mg/día antes de iniciar la cirugía (R: IIa; NE: B)^(8,51,52) y en ambos casos mantener de por vida.

Es razonable la administración de clopidogrel en estos casos (R: IIa; NE: B)⁽³⁸⁾.

Puede considerarse la utilización de ticlopidina (R: IIb; NE: B)⁵³, tomando en cuenta siempre sus efectos mielotóxicos y la necesidad de monitorización hematológica seriada.

Está indicada la administración de aspirina, pues aunque los estudios comparativos con warfarina no demuestran diferencias en la permeabilidad de los injertos, reportan menos complicaciones hemorrágicas con aspirina que con warfarina. (R: I; NE: A)^(49,54,55,56,57,58)

d.- Endarterectomía carotídea. Es útil la administración de aspirina, tanto en el peri como en el posoperatorio, en dosis de 100 mg/día de por vida (R: I; NE: A)^(59,60,61).

e.- Procesos endovasculares de miembros inferiores. Es razonable administrar aspirina de por vida, en dosis de 100 a 325 mg/día, luego de procesos endovasculares -con o sin Stents- en miembros inferiores. (R: IIa; NE: A)^(62,63).

2.2.- Enfermedad arterial periférica crónica (arteriopatía obstructiva periférica)

El tratamiento debe contemplar tanto el uso de antiagregantes plaquetarios, como la necesidad de minimizar los factores de riesgo cardiovasculares modificables.

Antiagregantes plaquetarios:

a.- Aspirina:

Es efectivo administrar aspirina en dosis de 80 a 325 mg/día por tiempo indefinido, con un elevado costo-beneficio (R: I; NE: A)^(64,65,66,67,68,69).

b.- Clopidogrel

Puede ser útil su administración en dosis de 75 mg/día por tiempo indefinido, en pacientes con contraindicación para la aspirina (R: IIa; NE: B)⁽³⁸⁾.

c.- Ticlopidina:

Podría considerarse su utilidad en dosis de 250 mg/día. (R: IIb; NE: B)^(70,71,72). Sus efectos secundarios mielotóxicos (leucopenia y trombocitopenia), implican un estricto seguimiento hematológico.

Pentoxifilina

La pentoxifilina puede ser beneficiosa sólo como terapia coadyuvante con un antiagregante, con el objetivo de mejorar la viscosidad sanguínea. (R: IIa; NE: B)^(73,74,75,76,77,78,79,80,81,82).

Anticoagulantes

No están indicados para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica crónica. (R: III; NE: A)⁽⁸³⁾.

3.- Anticoagulación y práctica diaria

Entre los temas más descuidados en la práctica clínica diaria, están los relativos a las complicaciones y el control de la anticoagulación, por lo que procedemos a realizar una revisión práctica de los mismos. Con base en la literatura actual disponible y la opinión de los expertos del presente consenso, se analizaron estos puntos, de los cuales se presentan las conclusiones.

3.1- Control de la anticoagulación

Heparinas. Hay varias pruebas para medir el control de la dosis terapéutica, pero la más ampliamente usada por la ventaja de poder ser realizada en pocos minutos y su reproducibilidad es el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), trabaja bien con la HNF, pero no son sensibles a las HBPM que tienen otros mecanismos de acción, en estos se considera necesario la dosificación de anti Xa y anti IIa. En ambos casos, HNF y HBPM, para una profilaxis no es necesario hacer controles de laboratorio.

Durante el tratamiento con HNF se recomienda como rango terapéutico un valor del TTPa entre 1,5 y 2,5 veces. Los diferentes reactivos comerciales de TTPa tienen una respuesta variable a la heparina, con muchos de los reactivos no se logra un efecto terapéutico y por ello el rango terapéutico de cada reactivo de TTPa

Enfermedad obstructiva arterial periférica (EOAP)

Patología	Recomendación	Evidencia	
		Grado	Nivel
Isquemia Crónica de los miembros inferiores con o sin manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria (EC) o cerebro vascular (ECV)	Aspirina (75 a 325 mg/día)	I	A
	Clopidogrel	IIa	B
	Ticlopidina	IIIb	B
	Anticoagulantes	III	A
	NO USAR: Prostaglandinas	III	A
Eventos agudos obstructivos de los miembros inferiores	Heparina (HNF y HBPM)	I	A
	Uso prolongado de anticoagulantes	I	A
	Trombolisis (menor 14 días)	II	B
Procedimientos de reconstrucción vascular	Heparina hasta "pinzar"	I	A
	Mantenimiento: aspirina	I	A
	No usar de rutina anticoagulantes	III	A
Alto riesgo de oclusión	Si el uso de antagonista de vitamina K más aspirina	III	B
Procedimientos endovasculares en miembros inferiores (angioplastia)	Aspirina (75 a 162 mg/día)	I	A
Asintomáticos y estenosis (no quirúrgicos)	Endarterectomía carotídea: Comenzar en preoperatorio y continuar indefinidamente aspirina (75 a 162 mg/día)	I	A

deber ser calibrado para ser equivalente a un nivel de heparina de 0,2 a 0,4 U/mL por titulación de protamina o a un nivel del antifactor Xa de 0,3 a 0,7 U/mL. En los casos de resistencia a la HNF se recomienda monitorizar la concentración plasmática de heparina.

La actividad biológica de las HBPM los tests encaminados a valorar la capacidad de la heparina de neutralizar la actividad del factor Xa los que deben ser aplicados. No obstante, la respuesta anticoagulante que provocan las HBPM tras administrarse a dosis fijas en clínica no requiere monitorización⁽¹⁸²⁾.

Warfarina. Los anticoagulantes orales prolongan el tiempo de protombina (TP) y el TTPa. El control se realiza mediante la determinación del TP. En la actualidad se ha establecido que se debe emplear una tromboelastografía sensible, con un ISI (índice de sensibilidad internacional: una medida de la sensibilidad de una tromboelastografía a la reducción de los factores vitamina K dependientes comparada con la preparación de referencia) inferior a 1,5 o preferiblemente a 1,2. En este sistema el resultado se presenta como RIN (razón internacional normalizada). La RIN se calcula elevando la relación TP del paciente/TP del control al ISI de la tromboelastografía utilizada, obteniendo al compararla con el estándar inter-nacional.

$$RIN = (TP \text{ paciente} / TP \text{ control})^{ISI}$$

Actualmente se recomienda RIN de 2 a 3 para todas las indicaciones clínicas, excepto para la prevención del embolismo sistémico en pacientes con prótesis cardíacas mecánicas donde se recomienda RIN de 2,5-3,5⁽¹⁾.

3.2.- Alimentos y anticoagulación

Es importante el conocimiento sobre las potenciales interacciones medicamentosas y alimentarias que dificultan la anticoagulación ideal, ilustramos en tablas, los elementos más importantes a ser considerados⁽¹⁸³⁾.

Tabla alimentos

- Suplementos nutricionales
- Hierbas o vegetales frescos o cocinados
- Enlatados
- Derivados animales procesados o frescos

Productos Naturales que contienen cumarinas y/o propiedades antiagregantes

Agrimonia (agrimony)	Ginkgo biloba
Alamo (poplar)	Grano del pantano (bogbean)
ALOE (sábila) GEL	Jengibre (ginger)
Aspen	Policosanól
Black cohosh	Regaliz (licorice)
Cassia	Sauce (willow)
Clavo (clove)	Senega
Diente de león (dandelion)	Tamarindo
Feverfew	Viburno (black haw)
German sarsaparilla	Wintergreen

Contienen Cumarinas

Alfalfa	Ortiga (nettle)
Alholva (fenugreek)	Passiflora (passion flower)
Angelica (dong quai)	Perejil (parsley)
Aniseed	Prickly ash
Apio española (celery)	Quassia
Arnica	Rabano picante (horseradish)
Asafetida	Regaliz (licorice)
Boldo	Sarapia (tonka beans)
Buchu	Sweet woodruff
Camomila (chamomile)	Trebol dulce (sweet clover)
Horse chesnut	Trebol rojo (red clover)
Lechuga salvaje (wild lettuce)	Zanahoria salvaje (wild carrot)

Productos Naturales que contienen cumarinas y salicilatos

Aji (capsicum) Meadowsweet

Productos Naturales con propiedades anticoagulantes

Alga (bladder wrack) (kelp)	Muerdago (mistletoe)
Hidrastris (goldenseal)	Palo de arco
Milenrama (yarrow)	Bromelains

Nicotinato de inositol

**Contenido Vitamina K
(microgramos/100g
de alimento)**

Brócoli	175
Repollo	125
Col rizada	729
Lechuga	129
Espinaca	415
Hojas de nabo	650
Berros	80
Té verde hojas	712
Cigarrillos	5000
Hígado de res	92

Productos Naturales con propiedades fibrinolíticas y antiplaquetarias

Ajo (garlic) Ginseng
Cebolla (onion)

3.3.- Complicaciones relacionadas con la Terapia Anticoagulante

Estas complicaciones pueden ser subvaloradas y llevar a problemas serios o supervaloradas y no implementar el tratamiento adecuado por miedo. A continuación resumimos las más importantes.

Heparinas: La complicación más frecuente es la hemorragia, la cual se minimiza si se siguen las pautas terapéuticas propuestas en esta guía. Si es necesario neutralizar la heparina, se utiliza clorhidrato o sulfato de protamina en una relación de 1 mg de protamina por 80-100 unidades de heparina. En el caso de las HBPM se produce una neutralización menor⁽¹⁸⁴⁾.

Las complicaciones no hemorrágicas descritas son: plaquetopenia inducida por heparina, osteoporosis y trombosis inducida por heparina^(187/188).

El nivel plaquetario debe monitorearse diariamente, durante el tiempo que dure la administración de la heparina, cualquiera sea su tipo. Durante el mes posterior a la suspensión de la heparina, debe monitorearse el nivel plaquetario cada semana, a fin de identificar una posible plaquetopenia inducida por heparina. Una disminución del 50% del conteo basal o un conteo < 150.000 plaquetas /ul puede ser el primer signo de que se ha iniciado la complicación, la cual revierte entre 5 y 7 días después de haber suspendido la heparina⁽¹⁸⁷⁾.

La osteoporosis se observa en pacientes que reciben heparina a largo plazo (por más de 3 meses a una dosis de por lo menos 20.000 U/día), por lo que requieren estudios particulares⁽¹⁸⁴⁾.

La trombosis inducida por heparina es la complicación menos documentada, se sustenta en presentaciones de casos, no tiene factores de riesgo definidos y puede aparecer durante o después del tratamiento (ocurre en 1 % de los enfermos que reciben HNF por más de 5 días y es debido a que la heparina activa las plaquetas)⁽¹⁸⁸⁾.

Warfarina: La mayor complicación es la hemorragia. Si es leve, basta con reajustar la dosis del anticoagulante. Si es grave, se suspende el fármaco 24 horas y se reajusta la dosis. En casos excepcionales se transfunde plasma fresco. Una alternativa a considerar es la administración de vitamina K1 (5-10 mg) que actúa como antídoto de los cumarínicos y revierte su acción en unas 8-12 horas.

La necrosis cumarínica es una complicación no hemorrágica, de aparición dramática, suele ocurrir al inicio del tratamiento y puede evolucionar desde una simple pápula violácea hasta la aparición de una placa necrótica. Se relaciona con la inducción de la terapéutica anticoagulante con dosis altas de fármaco, lo que provoca la caída brusca de algunas proteínas de la coagulación (FVII y PC) y se mantiene un estado de hipercoagulabilidad pasajero, hasta que descenden los otros factores del complejo protrombínico. Al descender bruscamente el FVII y PC en individuos que previamente sean portadores de un déficit congénito de PC o de PS o porque mantengan un estado de hipercoagulabilidad (tratamiento estrogénico), se pro-

duce una micro-trombosis capilar, localizada en áreas donde abunda el tejido adiposo (senos, muslos, abdomen).

Otras complicaciones o efectos secundarios, de menor importancia por su escasa relevancia clínica son: la impotencia en el varón, que puede deberse también a la medicación asociada y a la propia patología de base del paciente; la pérdida del cabello, casi siempre en forma difusa, que puede ir asociada a una ferropenia; la pérdida de los dientes, por rotura o desprendimiento de la encía; trastornos de las uñas, del tipo onicomadesis: excepcional.

Capítulo aparte merece el efecto teratogénico durante el embarazo, que puede ir desde la ausencia de los huesos propios de la nariz, a la escoliosis grave o a otro tipo de patología derivada de una hemorragia en el feto o de un trastorno de la osificación responsable de la condrodisplasia punetata. Son sustancias que atraviesan la barrera placentaria. Su mayor acción teratogénica se produce entre la novena y duodécima semana. En los casos en que se conozca el embarazo de la mujer anticoagulada, debe hacerse el cambio a heparina hasta que pase el riesgo y luego regresar a la anticoagulación oral. A partir del octavo mes de embarazo debe cambiarse a heparina para que si se presenta un parto precoz, no ocurran complicaciones hemorrágicas.

La resistencia es una situación poco frecuente en la clínica, aunque no es excepcional (1,6/1000). Se habla de resistencia cuando no es posible obtener niveles terapéuticos, a pesar de la administración de dosis anormalmente altas de fármaco. Hay que descartar factores adquiridos, tales como, irregularidad en la toma del medicamento o de la dosis prescrita, un aporte excesivo de alimentos ricos de vitamina K, un aporte excesivo de alimentos flatulentos que condicionan una proliferación de la flora de fermentación, un síndrome de malabsorción por aumento del tránsito intestinal o por intestino delgado más corto, porque no hay suficiente anticoagulante libre en el plasma, porque haya una enfermedad metabólica asociada (hipertiroidismo) en que esté acelerado el metabolismo del fármaco, por alteración de la función hepática con activación de las enzimas que intervienen en el catabolismo del fármaco, porque hay una eliminación acelerada del fármaco. En el caso de que no se dé ninguna de las condiciones anteriores, debe considerarse una resistencia con base genética, la cual está muy bien estudiada. Esta resistencia se transmite con carácter autonómico dominante y que puede ser debida a: a) Una incrementada producción de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K; b) una vida media más larga de los factores de la coagulación del complejo protrombínico; c) un receptor hepático alterado, una epóxido-reductasa incapaz de transformar la KO en K, con formación de hidroxivitamina K, producto encontrado en las ratas resistentes a la warfarina⁽¹⁸³⁾.

Interacción de la warfarina con otros medicamentos: en general, los anti-bióticos potencian notablemente la acción de la anticoagulación y prolongan el PT, por lo que se recomienda disminuir la dosis de warfarina durante el tiempo en que se administren los antibióti-

cos; la reducción puede ser del 40 % al 60 % de la dosis diaria correspondiente. Los barbitúricos y anticonvulsivantes anta-gonizan el efecto anticoagulante y producen un TP más corto, por lo que se recomienda incrementar la dosis de anticoagulante oral durante el tiempo en que se administran estas drogas⁽⁴⁵⁾.

Fondaparinux: es un pentasacárido químicamente modificado (hipersulfatado) que se une ávidamente a la anti-trombina. Esta interacción induce un cambio conformacional en la anti-trombina, la cual incrementa su actividad para neutralizar selectivamente al FXa. Una vez que la fondaparinux ha activado la antitrombina y la antirombina se unió al FXa, la fondaparinux es liberada y está disponible para unirse a otra anti-trombina. Tiene una biodisponibilidad después de una inyección subcutánea, de casi 100 %. No se une a otras proteínas plasmáticas, plaquetas o al endotelio y es eliminada por vía renal sin cambios. Tiene una vida media de aproximadamente 18 horas, por lo que se administra una dosis diaria. No afecta los tiempos de TTPa, el INR o tiempo de sangría. Los efectos de sangrado se observan en pacientes con disfunción renal (clearance de creatinina < 30 mL/min), peso < 50 kg e iniciación de su uso dentro de las 6 horas del procedimiento quirúrgico; no son revertidos por la protamina. Altas dosis de FVIIa pueden ser efectivas en esta situación. Se necesitan más datos de efectividad y seguridad⁽¹⁸⁹⁾.

Ximelagastrán: es un inhibidor de la trombina que interactúa en su sitio activo, ya que mimetiza un dipéptido de la región del fibrinopéptido A. Es un producto lipofílico, tiene una biodisponibilidad del 20 % después de la ingesta oral. Una vez absorbido, es rápidamente transformado a melagastran, el cual tiene una vida media cerca de 4-5 horas. Cerca del 80 % es excretado vía renal. Produce una respuesta anticoagulante predecible, no tiene interacción con otros medicamentos o alimentos, no necesita monitoreo de la anticoagulación. Alrededor del 6 % de los pacientes tratados con ximelagatran desarrollaron un incremento en ALT, usualmente es asintomático, sin aumento de la bilirrubina, reversible continuando o discontinuando el tratamiento⁽¹⁸⁹⁾.

En resumen, las complicaciones de la anticoagulación pueden ser muy variadas, dependiente de la susceptibilidad de cada individuo y pueden disminuirse si el control de esta terapéutica reúne las tres condiciones fundamentales de lo que debe ser un buen control:

- a) un control de laboratorio con garantía de calidad.
- b) una dosificación cuidadosa del fármaco.
- c) una educación adecuada.

4.- Efectos colaterales de los antiagregantes y anticoagulantes disponibles en el país

(*) No disponible en Venezuela

Efectos colaterales de los antiagregantes y anticoagulantes disponibles en el país

Droga	Complicación	Diagnóstico	Conducta
Heparina no fraccionada (HNF)	Hemorragia	TTPa > 2,5	1) Suspender fármaco. 2) clorhidrato o sulfato de protamina: 1 mg de por 80-100 unidades de heparina.
	Trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (infrecuentemente se asocia trombosis arterial o venosa)	Disminución del 50 % del conteje basal o < 150.000 plaquetas /ul, a los días 5 - 10 de tto, en ausencia de otra etiología	Contaje plaquetario pre tto, c/48 h o conteje diario en pacientes expuestos a la droga en 100 días previos. Si el conteje es < 150.000 o disminución del 50 % del conteje basal: suspender el fármaco
	Osteoporosis	Pacientes con uso prolongado (+ de 3 m a 20.000 U/día).	Tto apoyo una vez diagnosticado
	Hiperkalemia ¿?	Evaluación el tercer día de tto	Poco documentado, medidas generales
Menos frecuentes	Resistencia	Déficit de ATIII	Cambiar de fármaco
	Anafilaxis		
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	Sangramiento	Evidencia clínica o paraclínica	La neutralización con protamina es menor.
	Plaquetopenia inducida (infrecuentemente se asocia trombosis arterial o venosa)	Contaje plaquetario pre tto, 72 h y semanal, conteje < 150.000 o disminución del 50%, ausencia de otra etiología	Suspender fármaco
	Osteoporosis (menos documentado que con la HNF)	Pacientes con uso prolongado	Tto apoyo una vez diagnóstico
Warfarina	Hemorragia	Clínica y/o paraclínico: prolongación del TP	1) Si es leve: reajustar la dosis. 2) Si es grave: se suspenderá el fármaco 24 horas y se reajustará la dosis. En casos excepcionales se transfundirá plasma fresco. La vitamina K1 (5-10 mg) como antídoto revierte su acción en unas 8-12 horas.
	Necrosis cutánea	Evidencia clínica	Depleción de PC, PS Iniciar tto. con dosis baja.
	Interacción con otros medicamentos		1) los que potencian su acción (ej: antibióticos): disminuir la dosis diaria del 40 % a 60 %. 2) los que lo antagonizan (barbitúricos y anticonvulsivantes): se recomienda incrementar
	Teratogenicidad	Embriopatía: hipoplasia nasal y estrechamiento de la epífisis en el primer trimestre y anomalías del SNC en cualquier edad gestacional	Cumplir pautas durante el embarazo
	Osteoporosis	Pacientes con uso prolongado	Tto apoyo una vez diagnóstico
	Sangrado fetal		Cumplir pautas durante el embarazo

	Resistencia	Investigar: 1) irregularidad en la toma del medicamento o de la dosis prescrita; 2) aporte excesivo de alimento ricos de vitamina K; 3) aporte excesivo de alimentos flatulentos; 4) síndrome de malabsorción por aumento del tránsito intestinal o por intestino delgado más corto; 5) enfermedad metabólica asociada (hipertiroidismo); 6) alteración de la función hepática; 7) base genética	
Ximelagatran*	Sangrado	Clínico o paraclínico	Suspender el fármaco
	Elevación ALT	Asintomático y transitorio	Expectante
Fondoparinux*	Sangramiento	1) Investigar: disfunción renal (clearance de creatinina < 30 mL/min), peso < 50 kg e iniciación de su uso dentro de las 6 horas del procedimiento quirúrgico; 2) No afecta los tiempos de TTPa, el INR ni tiempo de sangría.	1) Suspender el fármaco 2) Administración factor VIIa

REFERENCIAS

- Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. In: Ruiz Morales A. & Morillo Zárate, LE, eds. Epidemiología Clínica. Investigación clínica aplicada. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004 p.373-392.
- Heffner JE. Does Evidence-Based Medicine Help the Development of Clinical Practice Guidelines Chest. 1998; 113:172S-a78S.
- Goldhaber SZ. Venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. Thromb Haemost 1999; 82: 899 - 901.
- Alberti KGMM. Medical errors: a common problem. It is time to get serious about them. BMJ 2001;322:501-502.
- Florida FCh: Doctors say they are not influenced by drug companies promotion. BMJ 2001;322:1081.
- Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Reunión de Margarita - Venezuela. Noviembre 2000.
- Medicina Interna (Caracas) Volumen 17 - ? 3 - 2001, pag-2.
- Cipolle MD, Wojcik R, Seislove E, et al. The role of surveillance duplex scanning in preventing venous thromboembolism in trauma patients. J Trauma 2002; 52:453-462.
- Samama MM, Dahl OE, Mismetti P, et al Individualizing the risk of venous thromboembolism in medical and surgical patients: development of the decision matrix for VTE prophylaxis (abstract) J. Thromb Haemost 2003; 1 (suppl): OC
- Gensini GF, Prisco D, Falciani M, et al. Identification of candidates for prevention of venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 1997;23:55-67.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 2004;126:338S-400S.
- Arkel YS. Thrombosis and cancer. Semin Oncol 2000; 27:362-374.
- Leviton N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk, analysis using Medicare claims data. Medicine 1999; 78: 285-291.
- Altman R. Bases para el tratamiento de la trombosis en las enfermedades malignas. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 2001; 14(1): 44-48.
- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thromb Haemost 2002; 87: 575-579.
- Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. Thromb Haemost 2002; 87: 1076-1077.
- White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost 2003; 90:446-455.
- Hubber O, Bounameaux H, Borst F, et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. Arch Surg 1992; 127:310-313.
- Gallus AS. Prevention of postoperative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. Thromb Haemost 1997; 78: 126-132.
- Kakkar AK, Williamson RCN. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. Semin Thromb Haemost 1999; 25: 239-243.
- Bergqvist D. Venous thromboembolism and cancer: prevention of VTE. Thromb Rs 2001; 102:V209-V213.
- Kakkar AK, Haas S, Walsh D, et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract). Thromb Haemost 2001; 86 (suppl): OCT1732.
- Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US, et al. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. Eur J Surg 1996; 162: 783-789.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise

- the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). 2004. Available at www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf.
25. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126., Braunwald E, Antman EM, Breasley JW et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force in Practice Guidelines (Committee of the Management of Patients With Unstable Angina). 2002. Available at: www.acc.org/clinical/guidelines/unstable.pdf.
 26. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003; 24:28-66.
 27. Davis P. Venous thromboembolism prevention- an update. J Orthopedic Nursing. 2004;8:50-56.
 28. Tamariz L, Eng J, Segal J. Usefulness of Clinical Prediction rules for the Diagnosis of Venous Thromboembolism: A Systematic Review. Am J Med. 2004;117:676-684.
 29. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest. 2001;119:132S-175S.
 30. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2000;82:929-938.
 31. Amarigiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
 32. Hull RD, Raskob GE, Gent M, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. JAMA 1990;263:2313-2317.
 33. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomized comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. J Bone Joint Surg Br. 1999;81:654-659.
 34. Comerota AJ, Katz ML, White JV. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? Am J Surg. 1992; 164:265-268.
 35. Handoll HHG, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
 36. Prothero SR, Parkes JC, Stinchfield FE. Complications after low-back fusion in 1000 patients: a comparison of two series one decade apart. J Bone Joint Surg Am 1966; 48:57-69.
 37. Heit JA, O'Fallon WM, Pettersen TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002; 162:1245-1248.
 38. Cornwell EE, Chang D, Velmahos G, et al. Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis. Am Surg 2002;68:470-473.
 39. Hirsh J, Canada H, Raschke R et al. Heparin: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety. Chest 1995;108(4):258S-275S
 40. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin. Implications for clinical practice. Clin Pharmacokinet 2003; 42(12):1043-1057.
 41. Jhonson P, Smith M. Low molecular weight heparin use in special populations. Pharmacology up date. 2004; 27(12):1245-1248.
 42. Bratt G, Tornebohm E, Widlund L, et al. Low molecular weight heparin (KABI 2165, FRAGMIN): pharmacokinetics after intravenous and subcutaneous administration in human volunteers. Thromb Res 1986; 42:613-620,
 43. Bara L, Samama MM. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. Acta Chir Scand 1988; 543:65-72.,
 44. Weitz JL. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997;337:688-698.
 45. Hirsh J, Canada H, Dalen J, et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. Chest 1995; 108(4):231S-246S.
 46. Bauer KA. Fondaparinux: a new synthetic and selective inhibitor of Factor Xa. Best Practice & Research Clinical Haematology 2004;17(1):89-104.
 47. Carlsson SC, Mattsson C, Ericsson UG, et al. A review of the effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran on coagulation assays. Thrombosis Research 2005;115:9-18.
 48. Moser G, Krahenbuhl B, Barroussel R, et al. Mechanical versus pharmacologic prevention of deep venous thrombosis. Surg Gynecol Obstet 1981;152:448-450.
 49. Nicolaides AN, Miles C, Hoare M, et al. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. Surgery 1983;94:21-25.
 50. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Regimen for improved effectiveness of intermittent pneumatic compression in deep venous thrombosis prophylaxis. Surgery 1987;102:816-820.
 51. Butson AR. Intermittent pneumatic calf compression for prevention of deep venous thrombosis in general abdominal surgery. Am J Surg 1981;142:525-527
 52. Van Ooijen B. Subcutaneous heparin and postoperative wound hematomas: a prospective, double-blind, randomized study. Arch Surg 1986;121:937-940.
 53. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. Ann Surg 1988;208:227-240.
 54. Kakkar VV, Murray WJ. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thromboembolism: a co-operative study. Br J Surg 1985;72:786-791.
 55. Egger B, Schmid SW, Naef M, et al. Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1,190 general surgical patients. Dig Surg 2000;17:602-609.
 56. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian Colorectal DVT Prophylaxis Trial: a randomized, double-blind trial. Ann Surg 2001;233:438-444.
 57. Haas S, Flosbach CW. Prevention of postoperative thromboembolism with enoxaparin in general surgery: a German multicenter trial. Semin Thromb Haemost 1993;19(suppl):164-173.

58. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998;164:657-663.
59. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily: a prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986;73:204-208.
60. Caen JP. A randomized double-blind study between a low molecular weight heparin Kabi 2165 and standard heparin in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery: a French multicenter trial. *Thromb Haemost* 1988;59:216-220.
61. European Fraxiparin Study (EFS) Group. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988; 75:1058-1063.
62. Samama MM, Bernard P, Bonnardot JP, et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988;75:128-131.
63. Hartl P, Brucke P, Dienstl E, et al. Prophylaxis of thromboembolism in general surgery: comparison between standard heparin and Fragmin. *Thromb Res* 1990;57:577-584.
64. Liezorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, et al. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. *Br J Surg* 1991;78:412-416.
65. Boneu B. An international multicentre study: clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery; report of the International Clivarin Assessment Group. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4(suppl):S21-S22.
66. Gazzaniga GM, Angelini G, Pastorino G, et al. Enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after major surgery: multicentric study. *Int Surg* 1993; 78:271-275.
67. Second Thromboembolic Risk Factors (THRIFT II) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Phlebology* 1998;13:87-97.
68. Sullivan SD, Kahn SR, Davidson BL, et al. Measuring the outcomes and pharmacoeconomic consequences of venous thromboembolism prophylaxis in major orthopaedic surgery. *Pharmacoeconomics* 2003;21:477-496.
69. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:1660-1664.
70. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-619.
71. Hedlund PO, Blomback M. The effects of low-dose heparin treatment on patients undergoing transvesical prostatectomy. *Urol Res* 1981;9:147-152.
72. Sleight MW. The effect of prophylactic subcutaneous heparin on blood loss during and after transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 1982;54:164-165.
73. Coe NP, Collins RE, Klein LA, et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978;83:230-234.
74. Cisek LJ, Walsh PC. Thromboembolic complications following radical retropubic prostatectomy: influence of external sequential pneumatic compression devices. *Urology* 1993;42:406-408.
75. Donat R, Mancey-Jones B. Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate (TURP): a study on TED stocking prophylaxis and literature review. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:119-123.
76. Bergqvist D, Bergentz SE, Bornmyr S, et al. Deep vein thrombosis after renal transplantation: a prospective analysis of frequency and risk factors. *Eur Surg Res* 1985;17:69-74.
77. Allen RD, Michie CA, Murie JA, et al. Deep venous thrombosis after renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:137-142.
78. Angermeier KW, Jordan GH. Complications of the exaggerated lithotomy position: a review of 177 cases. *J Urol* 1994;151:866-868.
79. Soderdahl DW, Henderson SR, Hansberry KL. A comparison of intermittent pneumatic compression of the calf and whole leg in preventing deep venous thrombosis in urological surgery. *J Urol* 1997;157:1774-1776.
80. *Pharmacoeconomics* 2003;21:477-496, 87.
81. Bigg SW, Catalona WJ. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: a prospective trial. *Urology* 1992; 39:309-313.
82. Sebeseri O, Kummer H, Zingg E. Controlled prevention of post-operative thrombosis in urological diseases with depot heparin. *Eur Urol* 1975;1:229-230.
83. Ssch_nemann H, Munger H, Brower S, et al. Methodology for guideline development for the Seventh American College of Chest Physicians conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:1745-1785.
84. Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan L, et al. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol*. 2003;101:157-163
85. Baykal C, Al A, Demirtas E, et al. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22:127-130)
86. ACOG Practice Bulletin. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 2000; 96(suppl):1-10,
87. Urlep-Salinovic V, Jelatancev B, Gorisek B. Low doses of heparin and heparin dihydergot in post-operative thromboprophylaxis in gynaecological patients. *Thromb Haemost* 1994;72:16-20.
88. Ward B, Pradhan S. Comparison of low molecular weight heparin (Fragmin) with sodium heparin for prophylaxis against postoperative thrombosis in women undergoing major gynaecological surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38:91-92.
89. Dubuc-Lissoir J, Ehlen T, Heywood M, et al. Prevention and treatment of thromboembolic disease in gynaecological surgery. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1999; 21:1087-1094.)
90. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997;84:1099-1103.
91. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg* 1997;21:2-8.
92. Haas SK, Wolf H, Encke A, et al. Prevention of fatal postoperative pul-

- monary embolism by low molecular weight heparin: a double blind comparison of certoparin and unfractionated heparin [abstract]. *Thromb Haemost* 1999; 82(suppl):491.
93. Bounameaux H, Huber O, Khabiri E, et al. Unexpectedly high rate of phlebographic deep venous thrombosis following elective general abdominal surgery among patients given prophylaxis with low-molecular-weight heparin. *Arch Surg* 1993;128:326-328.
 94. Kakkar VV, Kakkar S, Sanderson RM, et al. Efficacy and safety of two regimens of low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in preventing postoperative venous thrombolism. *Haemostasis* 1986;16(suppl):19-24.
 95. Bjerkeset O, Larsen S, Reiertsen O. Evaluation of enoxaparin given before and after operation to prevent venous thromboembolism during digestive surgery: play-the-winner designed study. *World J Surg* 1997;21:584-588
 96. Bounameaux H, Didier D, Polat O, et al. Antithrombotic prophylaxis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Thromb Res* 1997;86:271-273.
 97. Patel MI, Hardman DT, Nicholls D, et al. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 1996;164:652-656.
 98. Lord RV, Ling JJ, Hugh TB, et al. Incidence of deep vein thrombosis after laparoscopic vs minilaparotomy cholecystectomy. *Arch Surg* 1998;133:967-973.
 99. Zacharoulis D, Kakkar AK. Venous thromboembolism in laparoscopic surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:356-361.
 100. Tvedskov TF, Rasmussen MS, Willie-Jorgensen P. Survey of the use of thromboprophylaxis in laparoscopic surgery in Denmark. *Br J Surg* 2001; 88:1413-1416.
 101. Blake AM, Toker SI, Dunn E. Deep venous thrombosis prophylaxis is not indicated for laparoscopic cholecystectomy. *J Soc Laparosc Surg* 2001; 5:215-219.
 102. Catheline JM, Turner R, Gaillard JL, et al. Thromboembolism in laparoscopic surgery: risk factors and preventive measures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999;9:135-139.)
 103. Lindberg F, Rasmussen I, Siegbahn A, et al. Coagulation activation after laparoscopic cholecystectomy in spite of thromboembolism prophylaxis. *Surg Endosc* 2000;14:858-861.
 104. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002; 162:2173-2176.)
 105. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002;12:19-24.
 106. Koppenhagen K, Adolf J, Matthes M, et al. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost* 1992;67:627-630.
 107. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, Harding N, Ozoux ML, Shu... U, Montay G, Boutouyrie B, Miro A. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin... obese volunteers. *Clin Pharmacol* 2002;72(3):308-318.)
 108. Wait M, Hunt JL, Purdue GF. Duplex scanning of central vascular access sites in burn patients. *Ann Surg* 1990;211:499-503.
 109. Gnoyski JM, Keen ME, Gamelli RL, et al. Deep venous thrombosis and the association with burns involving the lower extremities [abstract]. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:1045129.
 110. Harrington DT, Burke B, Bird P, et al. Thermally injured patients are at significant risk of thromboembolic complications [abstract]. *J Burn Care Rehabil* 1999;20:S178.
 111. Wahl WL, Brandt MM, Ahms KS, et al. Venous thrombosis incidence in burn patients preliminary results of a prospective study. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:97-102.)
 112. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 2003;124(suppl):379S-385S.
 113. Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003;124(suppl):386S-392S.
 114. Eriksson BI, Lassen MR. The PENTasaccharide in Hip-Fracture Surgery Plus (PENTHIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1337-1342.)
 115. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen A, et al. Randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high-risk abdominal surgery: the PEGASUS Study [abstract]. *Blood* 2003; 102:15a.)
 116. Kanis JA. Heparin in the treatment of pulmonary thromboembolism. *Thromb Diath Haemorrh* 1974;32: 519-527.
 117. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-1264.
 118. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126:133-136
 119. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999;159:46-48.
 120. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism: a randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:714-719.)
 121. MacRae S, Ginsberg J. Initial treatment of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;110(suppl 1):3-9.)
 122. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; 2:1293-1296
 123. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315:1109-1114.)
 124. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from ESSENCE and TIMI 11b studies. *Am Heart J* 2003;146:33-41.)
 125. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; 301:855-858.
 126. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-876.
 127. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six

- weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-1665.
128. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:606-611.
 129. Hull R, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-194.
 130. Kearon C. Long term management of patients after thromboembolism. *Circulation* 2004;110(suppl 1):10-18.)
 131. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, et al. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995;155:601-607.
 132. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A metaanalysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-188.
 133. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337:657-662.
 134. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, 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;334:682-687.
 135. Harrison L, McGinnis J, Crowther M, et al. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with lowmolecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998;158:2001-2003.
 136. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202)
 137. The Rembrandt investigators: Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel syntetic compound (SR901071/ORG31540) with pure antifactor Xa activity. A phase II evaluation. *Circulation* 2000;102:2726 - 2731.
 138. The Mattisse investigators: Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Eng J Med* 2003;349:1695-1702)
 139. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Eng J Med* 2003;349:1713-1722.)
 140. Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 1990; 88:235-240.
 141. Lensing AW, Hirsh J. Rationale and results of thrombolytic therapy for deep vein thrombosis. In: Bernstein EF, ed. *Vascular diagnosis*. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby, 1994;875-879.
 142. Ouriel K, Gray B, Clair DG, et al. Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter-directed peripheral arterial and venous thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:295-298.)
 143. Winter C, Weber H, Loeprrecht H. Surgical treatment of iliofemoral vein thrombosis technical aspects: possible secondary interventions. *Int Angiol* 1989; 8:188-193.
 144. Lansing AM, Davis WM. Five-year follow-up study of iliofemoral venous thrombectomy. *Ann Surg* 1968;168:620-628.
 145. Bush R, Lin P, Bates J, et al. Pharmacomechanical thrombectomy for treatment of syntomatic lower extremity deep venous thrombosis: Safety and feasibility study. *J Vasc Surgery* 2004;40(5):965-970.)
 146. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:409-416.
 147. Hann C, Streiff M. The role of vena caval filters in management of venous thromboembolism. *Blood reviews* 2004.)
 148. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307:1676-1681.)
 149. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism: The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:393-398.
 150. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-907.
 151. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of ora anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:165-169.,
 152. Hull R, Pineo GF, Mah A, et al. A randomised trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months vs. intravenous heparin followed by warfarin sodium in patients with current cancer [abstract]. *Thromb Haemost* 2003;(suppl):P137a.)
 153. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, 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.
 154. Van Den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997; 157:2227-2232.
 155. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003;138:128-134.
 156. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506_ Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-403.
 157. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457-462
 158. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993-997.
 159. Crowthwe M, Wisloff F. Evidence base treatment of the antiphospholipid s_ndrome. II Optimal anticoagulant therapy for trombosis. *Thrombosis research* 2005;115:3-8.)
 160. Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-462.
 161. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Low-molecular weight heparin vs

- heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism: American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000;160:229-236.
162. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337:663-669.
 163. Anderson DR, Levine MN. Thrombolytic therapy for the treatment of acute pulmonary embolism. *Can Med Assoc J* 1992;146:1317-1324.
 164. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study *Thromb Haemost* 1995;74:1432-1435.)
 165. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159:445-453.
 166. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.)
 167. Urokinase pulmonary embolism trial: phase 1 results; a cooperative study. *JAMA* 1970; 214:2163-2172.
 168. Urokinase-streptokinase embolism trial: phase 2 results; a cooperative study. *JAMA* 1974;229:1606-1613.
 169. Marder VI. The use of thrombolytic agents: choice of patient, drug administration, laboratory monitoring. *Ann Intern Med* 1979;90:802-808.
 170. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2:293-298.
 171. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-511.
 172. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism: a randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18:1141-1148.
 173. Tebbe U, Graf A, Kamke W, et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;138:39-44.)
 174. Sharma GV, Burleson VA, Sasahara AA. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1980;303:842-845.)
 175. Cella G, Palla A, Sasahara AA. Controversies of different regimens of thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Haemost* 1987;13:163-170.)
 176. Gray HH, Morgan JM, Paneth M, et al. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism: an analysis of 71 cases. *Br Heart J* 1988;60:196-200.
 177. Clarke DB, Abrams LD. Pulmonary embolectomy: a 25 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:442-445.
 178. Ullmann M, Hemmer W, Hannekum A. The urgent pulmonary embolectomy: mechanical resuscitation in the operating theatre determines the outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:5-8.)
 179. Ellis M, Manor Y, Witz M. Risk factor and management of patient with upper limb deep thrombosis. *Chest* 2000;117:43-46.
 180. Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D et al. Risk factors for deep vein thrombosis of the upper extremities *Ann Intern Med* 1977;126:707-711.)
 181. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001; 161:2105-2109.)
 182. García LJ. Nuevas perspectivas en tratamiento anticoagulante. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasis* 1997;10(supl 1):1-26.)
 183. Fernández MA. Anticoagulantes orales: su manejo. *Rev Iberoamer Trom Hemostasis* 1990;1:7-18.)
 184. Hirsh J, Raschke R, Wakertin T, et al. Heparin: Mechanism of action, Pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1995;108:2585-2755).
 185. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161:1952-1960.
 186. Alpert JS, Smith R, Carlson J, et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976;236:1477-1480.
 187. (Znehan J L. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Ash Update*, 2004:401-406.
 188. Wakertin T, Levine M, Hirsh J, et al. Heparin-Induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330-1335.)
 189. Greerts W. Thrombophilia and New Anticoagulant Drugs. *ASH* 2004: 424-438.
 190. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160:809-815.