

<sup>1</sup>Carlos Martínez-Murillo, <sup>2</sup>Martha Lucía Aguilar-Arteaga,  
<sup>3</sup>Erich Velasco-Ortega, <sup>4</sup>Raúl Alonso-González,  
<sup>5</sup>Humberto Castellanos-Sinco, <sup>6</sup>Ángélica Romo-Jiménez,  
<sup>7</sup>Ángel Vargas-Ruiz, <sup>1</sup>Laura Torres-Arreola,  
<sup>1</sup>Arturo Viniegra-Osorio

<sup>1</sup>División de Excelencia Clínica, Coordinación de UMAE

<sup>2</sup>Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza

<sup>3</sup>Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

<sup>4</sup>Servicio de Ortopedia, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías",  
ISSSTE, Zapopan, Jalisco

<sup>5</sup>Hospital General de Zona 48, San Pedro Xalpa, Azcapotzalco

<sup>6</sup>Hospital General Regional 110, IMSS, Guadalajara, Jalisco

<sup>7</sup>Servicio de Hematología, INCMN "Salvador Zubirán"

Autores 1, 2, 3 y 5, Instituto Mexicano del Seguro Social, D. F., México

## Resumen

**Objetivo:** estandarizar los diferentes protocolos y estrategias de manejo asociadas con la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar y sus complicaciones.

**Métodos:** se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas sobre diagnóstico y tratamiento de la trombosis. Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de guías de práctica clínica. Se encontraron siete guías, de las cuales se tomó gran parte de las recomendaciones; la búsqueda de las recomendaciones no incluidas en las guías de referencia se llevó a cabo en PubMed y Cochrane Library Plus. Los resultados se expresaron en niveles de evidencia y grado de recomendación, de acuerdo con las características del diseño y el tipo de estudio.

**Conclusiones:** los criterios de riesgo y el diagnóstico correcto permiten establecer la trombopprofilaxis y la terapia específica para los eventos tromboticos. Esta guía se funda en una recopilación y análisis de las guías internacionales más importantes, así como de metaanálisis y artículos de revisión sobre trombosis venosa, y pone al alcance del personal médico las recomendaciones basadas en evidencias, con la finalidad de tomar decisiones estandarizadas de diagnóstico y tratamiento, para disminuir la morbilidad y mortalidad en los pacientes con trombosis venosa.

## Palabras clave

trombosis de la vena  
embolia pulmonar  
anticoagulantes  
guía de práctica clínica

## Introducción

La trombosis es una enfermedad multigénica cada vez más frecuente, asociada con múltiples factores de riesgo en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos. El conocimiento de los factores de riesgo predisponentes ha permitido establecer criterios de estadificación con el objetivo de brindar las mejo-

# Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa

Comunicación con: Carlos Martínez-Murillo

Tel: (55) 5726 1700, extensión 14027

Correo electrónico: carlosmtzmurillo@gmail.com

## Summary

**Objective:** to develop a guideline on thrombosis in order to standardize the protocol of management, as a strategy for reducing the morbidity and mortality.

**Methods:** clinical questions were formulated and structured. Standardized sequence was established to search for practice guidelines from the clinical questions raised on diagnosis and treatment of venous thrombosis. The working group selected clinical practice guidelines. We choose seven guidelines with the best recommendations. For recommendations not included in the referenced guides the search process was conducted in PubMed and Cochrane Library. The results were expressed as levels of evidence and grade of recommendation.

**Conclusions:** Risk criteria and the correct diagnosis can be established to choose thromboprophylaxis strategy. This guide is a compilation and an analysis of international guidelines, that meta-analysis and review articles on thrombosis that makes available to medical staff recommendations based on evidence to make decisions, standardized diagnostic and treatment to reduce morbidity and mortality in patients with venous thrombosis.

## Key words

venous thrombosis  
pulmonary embolism  
anticoagulants  
practice guideline

res medidas preventivas y terapéuticas en pacientes que pueden padecer o presentar trombosis.<sup>1,2</sup>

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) constituye una de las mayores causas de morbimortalidad. Los pacientes con antecedente de trauma o cirugía ortopédica, trauma mayor o daño en médula espinal, tienen riesgo alto para eventos tromboembólicos, ya sea trombosis venosa profunda

(TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP). Los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, por ejemplo a reemplazo articular, tienen 50 a 80 %, de riesgo de tromboembolismo venoso y 10 % de riesgo de TEP.<sup>1-3</sup>

El proceso de trombosis involucra diversos factores que predisponen a un individuo a sufrir una oclusión trombótica. Desde el siglo pasado, Virchow identificó los factores que predisponen al desarrollo de trombosis (la “tríada de Virchow”): lesión endotelial, estasis venosa y alteraciones en el componente sanguíneo o hipercoagulabilidad, propuesta que mantiene plena vigencia.<sup>4,5</sup>

En un estado hipercoagulable, la activación de la coagulación, en especial por la expresión del factor tisular en las células endoteliales y las alteraciones en los mecanismos fibrinolíticos, además de los factores de riesgo hereditario y adquirido del sistema de la hemostasia, predisponen a los mecanismos trombogénicos.

El tratamiento anticoagulante ha sido dominado durante décadas por los cumarínicos, las heparinas (fraccionadas y no fraccionadas) y el pentasacárido (fondaparinux). Recientemente han surgido nuevas moléculas que inhiben directamente los factores Xa y IIa (rivaroxabán y dabigatrán).

La trombosis es un problema de salud pública mundial y en México representa una de las primeras causas de mortalidad, sin embargo, se desconoce la cifra exacta de casos, si bien con base en las estimaciones mundiales puede calcularse entre 400 000 y 500 000 por año. De tal manera, el conocimiento de los medicamentos antitrombóticos es trascendental para llevar a cabo medidas adecuadas de prevención primaria y secundaria.

## Objetivo

Proporcionar recomendaciones razonadas con sustento en la medicina basada en evidencia sobre el tratamiento óptimo de la ETV, con el fin de contribuir a mejorar la supervivencia, capacidad funcional y calidad de vida del paciente con trombosis.

## Usuarios

Médico familiar, hematólogo, ortopedista, médico internista, angiólogo, cardiólogo, urgenciólogo y todo el personal de salud encargado de la atención de pacientes con trombosis venosa.

## Población blanco

Pacientes con sospecha clínica o diagnóstico de ETV.

## Desarrollo de la guía

La metodología para el desarrollo de las guías se describe en el artículo “Proyecto para el desarrollo de guías de práctica clínica en el IMSS”.<sup>6</sup>

### Cuadro I | Modelo de Caprini de valoración de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Riesgo bajo (0-1 puntos)  
Riesgo moderado (2 puntos)  
Riesgo alto (3-4 puntos)  
Riesgo muy alto (5 o más)

#### Factores de riesgo, 1 punto

Edad 41 a 60 años  
Piernas edematizadas  
Venas varicosas  
Obesidad (IMC > 25)  
Cirugía menor  
Sepsis (~ 1 mes)  
Enfermedad pulmonar seria (~ 1 mes)  
Anticonceptivos orales/terapia de reemplazo hormonal  
Embarazo o posparto  
Historia de óbitos inexplicables, pérdidas gestacionales recurrentes (> 3) o restricción del crecimiento intrauterino  
Infarto agudo del miocardio  
Insuficiencia cardíaca congestiva (~ 1 mes)  
Paciente médico en reposo absoluto  
Historia de enfermedad inflamatoria intestinal  
Historia de cirugía mayor previa (~ 1 mes)  
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

#### Factores de riesgo, 2 puntos

Edad 61 a 74 años  
Cirugía artroscópica  
Neoplasia (actual o previa)  
Cirugía laparoscópica (> 45 minutos)  
Paciente confinado a cama (> 72 horas)  
Férula de yeso inmovilizante (< 1 mes)  
Acceso venoso central  
Cirugía mayor (> 45 minutos)

#### Factores de riesgo, 3 puntos

Edad > 75 años  
Historia de trombosis venosa profunda/enfermedad pulmonar  
Factor V Leiden positivo  
Hiperhomocisteinemia sérica  
Trombocitopenia inducida por heparina  
Elevación de anticuerpos anticardiolipina  
Otras trombofilias congénitas o adquiridas  
Historia familiar de trombosis  
Positividad para 20210A de la protrombina  
Anticoagulante lúpico positivo

#### Factores de riesgo-5 puntos

Enfermedad vascular (~ 1 mes)  
Artroplastia electiva mayor de la extremidad inferior  
Fractura de cadera, pelvis o de la pierna (~1 mes)  
Lesión de médula espinal aguda (parálisis ~1 mes)  
Traumatismo múltiple (~1 mes)

IMC = índice de masa corporal, TVP = trombosis venosa profunda, EP = enfermedad pulmonar

Tomado de Caprini JA, Arcelus JI, Hastay JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(Suppl 3):304-312

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas sobre el diagnóstico y tratamiento de hemofilia como las siguientes: ¿cuáles son los factores de riesgo para trombosis?, ¿cuál es el diagnóstico clínico de la ETV?, ¿cuáles son las pruebas diagnósticas para trombosis?, ¿cuáles son las medidas generales para el tratamiento de la trombosis?, ¿cuáles son los anticoagulantes empleados en la enfermedad tromboembólica venosa?, ¿cuál es el tratamiento del evento trombotico agudo?, ¿cuál es la prevención antitrombótica primaria en el paciente quirúrgico?, ¿cuáles son los cuidados para la profilaxis en pacientes sometidos a anestesia neuroaxial?, ¿cuáles son las indicaciones de profilaxis primaria en pacientes de ortopedia y trauma?, ¿cuáles son las medidas de prevención primaria en el paciente no quirúrgico (médico), ¿cuál es la profilaxis en pacientes con cáncer?

También se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de guías de práctica clínica a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre diagnóstico y tratamiento de hemofilia en las siguientes bases de datos: *Fisterra, Guidelines International Networks, Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines, Scottish*

*Intercollegiate Guidelines Network* y en el *World Federation of Hemophilia*.

Se encontraron siete guías de las cuales se tomaron gran parte de las recomendaciones; respecto a las recomendaciones no incluidas en las guías de referencia, el proceso de búsqueda se llevó a cabo en PubMed y *Cochrane Library Plus* utilizando los términos y palabras clave *thrombosis, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, thrombophilia, guidelines* y *systematic review*.

### Epidemiología y factores de riesgo de la trombosis

La trombosis se considera una enfermedad multigénica donde confluyen múltiples factores de riesgo para desencadenar un evento trombotico. La evidencia científica en múltiples estudios clínicos demuestra que el evento tromboembólico es la suma de factores de riesgo, si bien también se han identificado algunos eventos sin causa aparente (no provocada) (E-IV).<sup>1</sup>

**Cuadro II | Modelo clínico de Wells para el diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa**

Condición clínica	Puntuación
Neoplasia activa (en tratamiento actualmente o en los últimos 6 meses o paliativo)	1
Parálisis, paresia o reciente inmovilización con férula de los miembros inferiores	1
Inmovilización reciente en cama > 3 días o cirugía mayor con anestesia general o regional en las últimas 12 semanas	1
Sensibilidad a la palpación localizada a lo largo del sistema venoso profundo	1
Aumento de volumen de la pierna	1
Aumento del diámetro de la pantorrilla afecta > 3 cm respecto a la no sintomática (medido 10 cm por debajo de la protuberancia tibial)	1
Edema con signo de Godete limitado a la pierna sintomática	1
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	1
El diagnóstico alternativo es tanto o más probable que el de trombosis venosa profunda	-2
Probabilidad clínica alta	(≥ 3)
Probabilidad clínica moderada	(1-2)
Probabilidad clínica baja	(≤ 0)

Tomado de Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-1798

La epidemiología de la trombosis tiene diferencias geográficas según la metodología empleada. La incidencia anual de ETV es de uno a dos casos por 1000 personas. En Estados Unidos se estiman 372 000 casos por año con una mortalidad de 300 000 casos. La frecuencia en hombres es 1.30 por 1000 y en mujeres 1.1 por 1000. La incidencia de ETV es de 2.5 a 5 % en la población adulta. La ETV en niños es de 0.07 por 10 000 y de 5.3 % por cada 10 000 admisiones hospitalarias. (E-IV)<sup>2</sup>

La recurrencia de TVP es de 25 % a cinco años y de 30 % a 10 años. La incidencia de estasis venosa crónica es de 76.1 por 100 000 habitantes y la de úlcera postrumbótica, de 18 casos por 100 000 habitantes. (E-IV)<sup>2</sup>

El estudio VITAE en Europa estimó 761 697 casos al año en seis países, con 295 982 casos de embolia pulmonar. Las muertes relacionadas con la ETV fueron 370 000, en 7 % de éstas la ETV se diagnosticó en vida, 34 % tuvo embolia pulmonar fatal y 59 % de las embolias pulmonares no fue diagnosticado. (E-IV)<sup>3</sup>

Anderson<sup>4</sup> ha estudiado y establecido en diversos estudios los factores de riesgo para trombosis, tanto en pacientes sometidos a cirugía como en pacientes con problemas médicos (no quirúrgicos), con cirugía (abdominal o torácica) que requiere > 30 minutos para llevarla a cabo, cirugía ginecológica, urológica o de cáncer. La edad > 40 años se ha establecido

como un factor de riesgo para ETV, que aunada a otros factores incrementa el riesgo de trombosis (E-III).<sup>4</sup> Caprini y colaboradores elaboraron un modelo para la valoración de riesgo en los pacientes con ETV (E-III),<sup>6,7</sup> el cual se encuentra estandarizado y posibilita integrar grupos de riesgo para determinar terapias profilácticas (cuadro I).

## Diagnóstico de la ETV

El diagnóstico de la ETV se fundamenta en la clínica y aunque un porcentaje de pacientes presenta enfermedad silenciosa, la frecuencia depende del tipo de pacientes estudiados, de tal forma oscila entre 20 y 40 %. Debido a la dificultad para el diagnóstico de la ETV, Wells ha publicado un modelo clínico que se basa en puntuaciones. En estudios posteriores se estimó el error interobservador para la escala de Wells con un valor de kappa de 0.75 y 0.85 (E-II)<sup>8-10</sup> y en otro<sup>11</sup> se identificó la sensibilidad con los diferentes riesgos del modelo clínico de Wells (cuadro II):

- a) *Alto riesgo*: sensibilidad de 56.6 % (51 a 62.1 %),
- b) *Riesgo intermedio*: sensibilidad de 32.2 % (28 a 36.1 %).
- c) *Bajo riesgo*: sensibilidad 11.1 % de (8.4 a 13.8 %). (E-II)<sup>12</sup>

### Cuadro III | Modelo predictivo clínico de embolismo pulmonar

Condición clínica	Puntuación
Signos y síntomas clínicos de TVP (mínimo, hinchazón y dolor de la pierna con la palpación de venas profundas)	3.0
Un diagnóstico alternativo es menos probable que embolismo pulmonar	3.0
Frecuencia cardiaca mayor de 100	1.5
Inmovilización o cirugía en las cuatro semanas previas	1.5
TVP o embolismo pulmonar previo	1.5
Hemoptisis	1.0
Enfermedad maligna (en tratamiento, tratada en los últimos seis meses o en tratamiento paliativo)	1.0
Embolismo pulmonar menos probable:	< 4
Embolismo pulmonar probable:	> 4
Puntuación +6, iniciar heparina mientras se continúa la evaluación clínica y diagnóstica	

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-420

Los síntomas de la embolia pulmonar varían de acuerdo con el tamaño del trombo, la extensión de la oclusión del lecho vascular pulmonar y, sobre todo, la condición física del paciente, especialmente la presencia o ausencia de afectación respiratoria o cardíaca. Algunos síntomas pueden incluir dolor torácico, disnea, tos, hemoptisis y asociarse con datos clínicos sugestivos de TVP.<sup>13,14</sup> Debido a la complejidad del diagnóstico, Wells y colaboradores han establecido un modelo de probabilidad clínica de embolia pulmonar (E-III)<sup>15</sup> (cuadro III).

### Pruebas de laboratorio y gabinete

Si bien los resultados de las pruebas diagnósticas dependen de la metodología y del equipo que se utilice, la determinación de dímeros-D por ELISA en placa se considera el estándar de oro. En TVP, los dímeros-D tienen una sensibilidad de 94 % (86 a 97 %), una especificidad de 53 % (38 a 58 %) y un valor predictivo negativo de 96 a 97 % (E-I).<sup>12</sup> En embolia pulmonar tienen una sensibilidad de 95 % (84 a 99 %), una especificidad de 50 % (29 a 71 %) y un valor predictivo negativo de 95 a 100 %. (E-II)<sup>13-15</sup>

La ecografía Doppler es un estudio no invasivo que permite el diagnóstico de la TVP con una sensibilidad de 97 % y una especificidad con valor predictivo negativo de 99 % (E-I).<sup>16</sup> En pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda se recomienda realizar la ecografía Doppler para establecer el diagnóstico, así como en los pacientes en quienes clínicamente se sospeche la enfermedad.

Un metaanálisis sobre la utilidad de la tomografía axial computarizada para el diagnóstico de TVP encontró una sensibilidad de 95.9 % (IC 95 % = 93.6-96.5) y una especificidad de 95.2 % (IC 95 % = 93.6-96.5); también demostró que la tomografía axial computarizada tiene resultados similares a la ecografía Doppler (E-I),<sup>16,17</sup> que la resonancia magnética tiene una sensibilidad de 91.5 % y una especificidad de 94.8 %, y que estos resultados se incrementan cuando es proximal. (E-I)<sup>17,18</sup>

Por otro lado, se ha demostrado que la especificidad y la sensibilidad de la flebografía es de aproximadamente 100 % para el diagnóstico de TVP. La flebografía está indicada en protocolos de investigación clínica y cuando existan resultados ambiguos, necesidad de evaluar la extensión y localización del tipo de trombo, de confirmar la retrombosis, valorar la inserción de un filtro de vena cava, evaluar el tratamiento con trombolisis y descartar anomalías venosas congénitas. (E-IV)<sup>19</sup>

En la embolia pulmonar, los estudios demuestran que el estándar de oro para el diagnóstico es la angiografía pulmonar (con sensibilidad y especificidad de 100 %) y que la tomografía helicoidal (de alta resolución) y el gammagrama pulmonar V/Q tienen alto rendimiento diagnóstico (sensibilidad y especificidad superiores a 95 %). En la embolia pulmonar, el estudio de imagen recomendado es la tomografía computarizada helicoidal (de alta resolución) o el gamma-

grama pulmonar V/Q. La angiografía pulmonar se reserva para casos excepcionales de resultados contradictorios con otros métodos y para protocolos de investigación. (E-III)<sup>20</sup>

### Tratamiento de la ETV

La hidratación, la deambulación temprana y el uso de medias antiembólicas (9 a 12 mm Hg de compresión) son medidas profilácticas mecánicas. El uso de medias de compresión graduada con un gradiente de presión entre 30 a 40 mm Hg se debe iniciar lo antes posible en asociación con la terapia anticoagulante y continuarse durante dos años. (E-I)<sup>21,22</sup> El inicio de la deambulación temprana en los pacientes hospitalizados es de suma importancia sobre el pronóstico. (E-I)<sup>22</sup>

Se ha demostrado que estas medidas coadyuvan en el no incremento del riesgo de hemorragia, en la profilaxis farmacológica y en la reducción del edema de las piernas.

### Tratamiento inicial

Para el tratamiento inicial de una TVP o de embolia pulmonar aguda puede utilizarse la heparina convencional (no fraccionada) intravenosa, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) o el fondaparinux (pentasacárido), con igual efectividad y seguridad. En pacientes con TVP o embolia pulmonar, diversos estudios muestran que la heparina no fraccionada (HNF) o convencional puede ser usada en el tratamiento agudo, ya sea por infusión intravenosa o por aplicación subcutánea de heparina cálcica. (E-1A)<sup>22,23</sup>

Si se decide el empleo de HNF intravenosa en pacientes con TVP o embolia pulmonar, debe comenzarse con un bolo de 80 UI/kg o 5000 UI, seguido de una infusión continua intravenosa de 18 U/kg/hora o 1300 UI/hora, con ajuste de la dosis de acuerdo con el tiempo de tromboplastina parcial activado, el cual debe mantenerse al doble del valor normal (prolongación que corresponde a niveles de heparinemia entre 0.3 y 0.7 UI/mL antiXa). El tratamiento con HNF debe continuarse al menos cinco días y suspenderse cuando se comience la administración de antagonistas de la vitamina K y se alcance rangos terapéuticos en el índice de normalización (INR). (E-1A).<sup>21, 22</sup>

El tratamiento de la TVP y de la embolia pulmonar aguda también puede efectuarse con HBPM, con dosis de enoxaparina de 1 mg/kg/12 horas o 1.5 mg/kg/día (antiXa 0.5 a 1 UI/mL) durante al menos cinco días, y debe suspenderse cuando el paciente reciba antagonistas de la vitamina K y se alcance rangos terapéuticos en el INR. (E-1A)<sup>21,22</sup>

Un metaanálisis comparó el empleo de HBPM *adversus* HNF en el tratamiento de la TVP aguda, con lo que demostró disminución de la mortalidad en el grupo con HBPM (riesgo relativo de 0.76, IC 95 % = 0.59-0.98), sin embargo, no hubo diferencia en el riesgo de recurrencia entre los dos grupos. La HBPM es el tratamiento de elección para el manejo ini-

**Cuadro IV** Niveles de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos y estrategias de prevención

Nivel de riesgo	%TVP		% EP		Estrategias exitosas de prevención
	Pantorrilla	Proximal	Clínica	Mortal	
Bajo riesgo Cirugía menor en pacientes < 40 años sin factores de riesgo	2	0.4	0.2	< 0.01	Sin profilaxis específica, movilización temprana y "agresiva"
Riesgo moderado Cirugía menor en pacientes con factores adicionales de 40 a 60 años sin factores adicionales de riesgo	10-20	2-4	1-2	0.1-0.4	Dosis bajas de heparina no fraccionada (c/12 horas); heparina de bajo peso molecular $\geq$ 3400 UI diarias), medias de compresión graduada o compresión neumática intermitente
Alto riesgo Cirugía en pacientes > 60 años o de 40 a 60 años con factores adicionales de riesgo (TEV previa, cáncer, hipercoagulabilidad molecular)	20-40	4-8	2-4	0.4-1	Dosis bajas de heparina no fraccionada (c/8 horas), heparina de bajo peso molecular (> 3400 UI diarias) o compresión neumática intermitente
Muy alto riesgo Cirugía en pacientes con múltiples factores de riesgo (edad > 40 años, cáncer, TEV previa), artroplastia de cadera o rodilla, cirugía de fractura de cadera, traumatismo mayor, lesión medular	40-80	10-20	4-10	0.2-5	Heparina de bajo peso molecular (> 3400 UI diarias), fondaparinux, antagonistas de vitamina K orales (INR 2-3) o compresión neumática intermitente/medias de compresión graduada + dosis bajas de heparina no fraccionada/heparina de bajo peso molecular

cial de una TVP o embolia pulmonar. La administración puede ser intrahospitalaria o ambulatoria, pero siempre vigilando al paciente debido al riesgo de hemorragia. (E-1A)<sup>23</sup>

### Tratamiento subsecuente

El empleo de cumarínicos se debe iniciar a la brevedad en conjunto con la heparina, para que entre los tres y cinco días de tratamiento el paciente alcance un INR de 2 a 3. También puede iniciarse con warfarina o acenocumarina, la primera en dosis diaria de 2.5 a 5 mg y la segunda entre 2 y 4 mg/día, y realizar la determinación del INR después de la segunda o tercera toma del anticoagulante, que debe continuarse hasta alcanzar los rangos terapéuticos (2 a 3) (E-IA).<sup>22</sup> Los estudios clínicos aleatorios y observacionales no han demostrado que la inmovilización en cama sea mejor que la deambulacion temprana, de hecho los resultados no demuestran diferencias entre el grupo con indicación de inmovilización contra el de deambulacion temprana. (E-IC).<sup>22</sup>

La duración de la terapia antitrombótica ha sido motivo de múltiples ensayos clínicos con el objetivo de determinar el tiempo óptimo.

Estos estudios comparan los grupos de terapia extendida y no extendida (DURAC, PROLONG) a través de ecografía Doppler y dímeros-D, y de acuerdo con estos resultados se ha estimado el riesgo relativo de recurrencia. (E-II)<sup>24,25</sup>

Los pacientes con TVP distal sin factores de riesgo deben ser tratados por tres meses (E-II) y los pacientes con TVP proximal sin factores de riesgo deben ser tratados por lo menos tres meses y evaluar el beneficio de continuar la terapia. (E-II)<sup>21,22</sup>

Asimismo, en los pacientes con TVP y riesgo de recurrencia por factores de riesgo se recomienda anticoagulación indefinida, y por tres a seis meses en los pacientes con TVP y cáncer o continuar la terapia si existe actividad tumoral. (E-II)<sup>26</sup>

También se aconseja la determinación del INR cada cuatro semanas en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con antagonistas orales de la vitamina K (warfarina o acenocumarina). (E-II).<sup>21,22</sup>

### Nuevos antitrombóticos

El estudio EINSTEIN TVP evaluó en un estudio fase III de no inferioridad el rivaroxabán como monoterapia de TVP aguda y para continuar tratamiento prolongado sin monitoreo de la coagulación. Se administró rivaroxabán como único fármaco comparado con el tratamiento estándar combinado con doble fármaco (enoxaparina/antagonistas orales de la vitamina K). En este estudio, el rivaroxabán demostró eficacia (TEV recurrente) y seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante) similar al tratamiento estándar. Los resultados de eficacia indicaron 2.1 % *adversus* 3.0 % para rivaroxabán, respectivamente, y 8.1 % de seguridad para ambos esquemas terapéuticos (E-II).<sup>27</sup> El esquema terapéuti-

co de 15 mg de rivaroxabán vía oral dos veces al día por 21 días y a continuación 20 mg una vez al día, es una alternativa que demostró eficacia y seguridad similar al tratamiento estándar, para prevenir la recurrencia de eventos en pacientes con TVP sintomática aguda proximal. (E-II)<sup>27</sup>

En un estudio fase III aleatorio, doble ciego, de no inferioridad, se evaluó el dabigatrán en pacientes con ETV aguda, quienes iniciaron tratamiento anticoagulante parenteral durante nueve días en promedio (rango 8 a 11) y a continuación dosis de 150 mg vía oral dos veces al día, comparado con HBPM/antagonistas de la vitamina K. En este estudio, el dabigatrán demostró eficacia (TEV recurrente) y seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante) similar al tratamiento estándar. En este sentido, dabigatrán es una alternativa terapéutica seguida del tratamiento estándar con anticoagulante parenteral en promedio durante nueve días, para posteriormente continuar con 150 mg de dabigatrán vía oral dos veces al día, sin necesidad de monitoreo mediante pruebas de laboratorio. (E-I)<sup>28</sup>

## Profilaxis antitrombótica

### Cirugía general

No se recomienda la tromboprofilaxis para los pacientes sometidos a cirugía menor y sin factores de riesgo, en quienes solo se aconseja la deambulacion temprana (E-1A).<sup>22</sup> En pacientes sometidos a cirugía general mayor de riesgo moderado se debe preferir la tromboprofilaxis con HNF, HBPM o fondaparinux (E-1A);<sup>22</sup> para pacientes quirúrgicos con procedimiento mayor de cáncer se recomienda tromboprofilaxis con HNF tres veces al día, HBPM o fondaparinux (E-1A).<sup>22</sup> También se puede optar por HBPM y HNF tres veces al día o fondaparinux en combinación con métodos mecánicos (medias de compresión graduada o compresión neumática intermitente) en los pacientes quirúrgicos con múltiples factores de riesgo para ETV y cirugía de alto riesgo (cuadro IV). (E-1A)<sup>22</sup>

### Cirugía ginecológica

En pacientes bajo cirugía ginecológica mayor para enfermedad benigna sin factores de riesgo adicionales, se recomienda HNF, HBPM o CNI, los cuales se deben iniciar antes de la cirugía y continuar hasta que se inicie la deambulacion. De hecho, todas las pacientes sometidas a cirugía ginecológica mayor deben recibir tromboprofilaxis rutinaria. (E-1A)<sup>22</sup>

### Cirugía bariátrica

Los pacientes con obesidad mórbida que requieren cirugía bariátrica tienen riesgo trombotico alto, por lo cual deben ser tratados con antitrombóticos. En pacientes sometidos a ciru-

gía bariátrica se recomienda trombo profilaxis rutinaria con HBPM o HNF tres veces al día, fondaparinux o la combinación de alguno de estos fármacos con métodos mecánicos. (E-1C)<sup>29</sup>

La administración de HBPM por cuatro semanas reduce de forma significativa la incidencia de ETV (E-1C),<sup>29</sup> en comparación con su administración durante cinco a siete días después de cirugía mayor abdominal o pélvica.

### Anestesia neuroaxial

En pacientes que reciben HBPM profiláctica se recomienda esperar al menos 12 horas después de la última dosis de HBPM antes de colocar, manipular o remover un catéter de anestesia regional, y al menos cuatro horas antes de la siguiente dosis. En la HNF se recomienda suspender la infusión cuatro a seis horas antes de la colocación, manipulación o remoción de un catéter de anestesia regional, y al menos una hora antes de reiniciar la infusión (E-1).<sup>30,31</sup> También se aconseja esperar 36 a 42 horas con fondaparinux profiláctico antes de colocar, manipular o remover un catéter, y seis a 12 horas antes de la siguiente dosis. En cuanto a la profilaxis con rivaroxabán se aconseja esperar 24 horas después de la última dosis antes de colocar, manipular o retirar un catéter de anestesia regional, y al menos seis horas para volver a dar una nueva dosis. (E-1)<sup>30,31</sup>

### Cirugía ortopédica

La ETV es una complicación común en pacientes sometidos a cirugía ortopédica para reemplazo total de cadera o de rodilla. El riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos sin una adecuada profilaxis es muy importante, de aproximadamente 40 a 80 % dependiendo de las condiciones agregadas (E-1A).<sup>22</sup> También se recomienda el uso de anticoagulantes para una profilaxis adecuada en pacientes que se someten a cirugía para reemplazo total de cadera o de rodilla, con una duración de al menos 10 a 35 días dependiendo de la cirugía ortopédica (E-1A).<sup>22</sup> El uso de aspirina como único fármaco para la trombo profilaxis de la ETV no es eficaz, por lo tanto no se recomienda. (E-1A)<sup>22</sup>

■ **Reemplazo de cadera.** El riesgo es considerado alto y sin trombo profilaxis la frecuencia es de 40 a 60 % para TVP. La incidencia de ETV asintomática es de 2 a 5 % y si no se emplea trombo profilaxis, el riesgo de embolia pulmonar fatal ocurre en uno de cada 300 reemplazos totales de cadera (E-1).<sup>22</sup> El riesgo de TVP proximal es mayor que en el reemplazo total de rodilla, por lo tanto, la duración de la trombo profilaxis debe ser prolongada. Las opciones de trombo profilaxis son las siguientes:

– **HBPM:** 40 mg vía subcutánea una vez al día, iniciando 12 horas antes de la cirugía (esquema europeo) o 30 mg

vía subcutánea dos veces al día, iniciando 12 o 24 horas después de la cirugía (esquema estadounidense). (E-1A)<sup>22</sup>

- **Fondaparinux:** una dosis de 2.5 mg vía subcutánea una vez al día iniciando seis a 24 horas después de la cirugía. (E-1A)<sup>22</sup>
- **Antagonista de vitamina K:** una dosis inicial 12 horas antes de la cirugía o la tarde previa a la cirugía (INR 2 a 3, media de 2.5). (E-1A)<sup>22</sup>
- **Rivaroxabán:** una dosis inicial de 10 mg vía oral, seis a ocho horas posterior a la cirugía y continuar con 10 mg una vez al día. (E-1A)<sup>32-34</sup>
- **Dabigatrán:** una dosis de 220 mg o 150 mg/día vía oral, iniciando con la mitad de la dosis (110 o 75 mg), una o cuatro horas después de la cirugía y continuar con 220 mg o 150 mg una vez al día. (E-1A).<sup>35</sup> En pacientes con reemplazo total de cadera se recomienda que la trombo profilaxis se prolongue de 10 a 35 días después de la cirugía (E-1A).<sup>22</sup>

■ **Reemplazo de rodilla.** El riesgo de desarrollar ETV en pacientes después de reemplazo total de rodilla es más alto que en el de cadera, el periodo de presentación es más corto y al igual que en el de cadera generalmente ocurre después del alta hospitalaria. El riesgo de TVP sin trombo profilaxis es mayor en el reemplazo total de rodilla que en el de cadera, sin embargo, la TVP proximal es menos común después del reemplazo de rodilla. A diferencia de lo que sucede en el reemplazo total de cadera, en los pacientes con reemplazo total de rodilla se recomienda profilaxis por un periodo de 10 días (E-1A),<sup>22</sup> ya que la prolongación del tratamiento anticoagulante no es necesaria. En pacientes con cirugía electiva de reemplazo total de rodilla se recomienda una de las siguientes opciones con las mismas dosis que en el de reemplazo total de cadera y con una duración mínima de 10 días de tratamiento (E-1A):<sup>22</sup> HBPM, fondaparinux, antagonista de vitamina K, rivaroxabán o dabigatrán.

La evidencia para fondaparinux en el estudio PENTAMAKS al comparar 2.5 mg contra 30 mg dos veces al día de enoxaparina muestra una disminución de riesgo relativo de 55.2 % a favor de fondaparinux (E-1A).<sup>36</sup> El empleo de los nuevos anticoagulantes orales en la trombo profilaxis de la ETV proporciona ventajas adicionales a la administración oral: se requiere solo una dosis y no es necesario monitorizar la coagulación. También la dosis de 10 mg de rivaroxabán una vez al día ha demostrado superioridad respecto al régimen establecido de enoxaparina, con una seguridad similar (E-1A).<sup>37</sup> En el reemplazo de rodilla, los resultados de los estudios RECORD3 (rivaroxabán *adversus* 40 mg de enoxaparina una vez al día) (E-1A)<sup>38</sup> y RECORD4 (rivaroxabán *adversus* 30 mg dos veces al día de enoxaparina) (E-1A)<sup>39</sup> muestran que el rivaroxabán comparado con los regímenes europeo y americano de administración de enoxaparina, respectivamente, disminuyó el riesgo relativo de 49 a 31.4 % en TEV total.



El uso de dabigatrán en el reemplazo de rodilla mostró una eficacia similar comparada con el régimen de dosificación única de enoxaparina, pero con dosis mayores de enoxaparina (30 mg vía subcutánea dos veces al día con inicio después de la cirugía) falló para demostrar la no inferioridad. La seguridad con ambos esquemas fue similar, sin importar la dosis. En la profilaxis en cirugía de reemplazo de rodilla, el estudio REMODEL (E-IA)<sup>40</sup> demostró una disminución absoluta de riesgo de -1.3 % y +2.8 % con dabigatrán en las dosis de 220 mg y 150 mg, respectivamente, y en el estudio REMOBILIZE (E-IA)<sup>41</sup> fue de +5.8 % y +8.4 %, comparados con el régimen de enoxaparina, y aunque se demostró una eficacia similar en el primer estudio, con la dosis mayor se observó que fue menor.

## Farmacoeconomía

En relación con el análisis de costo y eficacia se demostró que el dabigatrán y el rivaroxabán son mejores que la enoxaparina. El análisis de sensibilidad probabilística indica

que el rivaroxabán es una terapia más costo-efectiva que el dabigatrán cuando ambos se comparan con enoxaparina. (E-III)<sup>42-44</sup>

## Conclusiones

La ETV constituye una de las mayores causas de morbimortalidad. Los pacientes con enfermedad médica crónica o historia de cirugía ortopédica, trauma mayor o daño en médula espinal tienen alto riesgo para eventos tromboembólicos, ya sea para TVP o embolia pulmonar. Los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, por ejemplo con reemplazo articular, tienen un riesgo de tromboembolismo venoso entre 50 y 80 %, con un riesgo de TEP de 10 %.

El empleo de medidas profilácticas ha demostrado una reducción significativa del riesgo relativo para trombosis. La profilaxis primaria debe ser establecida como una prioridad con los fármacos conocidos (heparina convencional, HBPm, fondaparinux) o también con los nuevos antitrombóticos (rivaroxabán o dabigatrán), que han demostrado ser una opción costo-efectiva.<sup>43,44</sup>

## Referencias

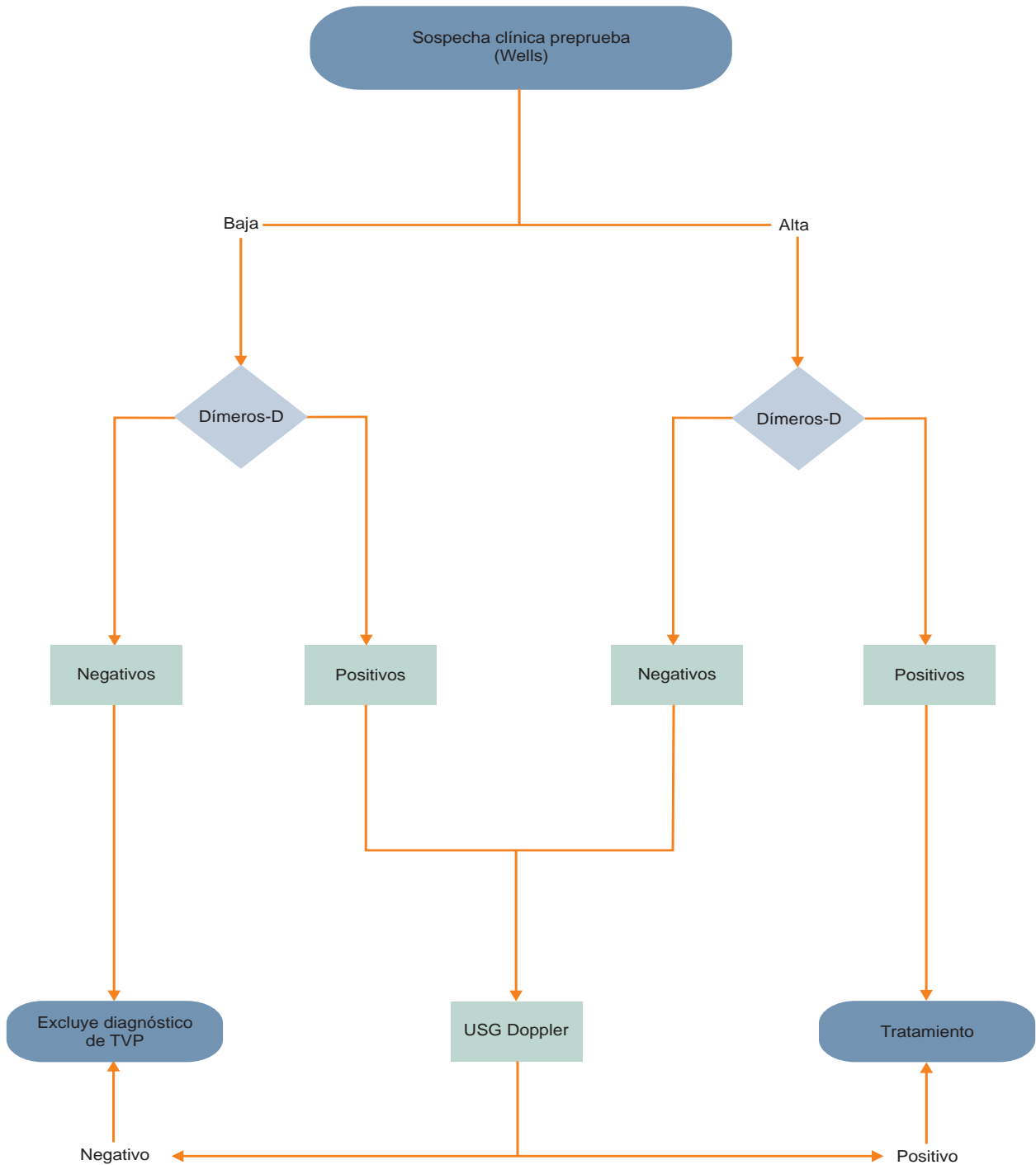
1. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008;112(1):19-27.
2. Heit JA. The epidemiology of venous thrombolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(1):23-29.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Berqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism in Europe. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756-764.
4. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:1-9.
5. Caprini JA, Arcelus JI, Hastly JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(Suppl 3):304-312.
6. Torres-Arreola LP, Peralta-Pedrero ML, Viniestra-Osorio A, Valenzuela-Flores AA, Echevarría-Zuno S, Sandoval-Castellanos FJ. Proyecto para el desarrollo de guías de práctica clínica en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48(6):661-672.
7. Caprini JA. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(5):448-452.
8. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350(9094):1795-1798.
9. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):997-1005.
10. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345(8961):1326-1330.
11. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess* 2006;10(15):37-42.
12. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes WS, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt MM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2006;5(2):296-304.
13. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008;6(7):1059-1071.
14. Nomura H, Wada H, Mizuno T, Katayama N, Abe Y, Noda M, et al. Negative predictive value of d-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2008;87(3):250-255.
15. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83(3):416-420.
16. Kassai B, Boissel JP, Cucherat M, Sonie S, Shah NR, Leizorovic A. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. *Thromb Haemost* 2004;91(4):655-666.

17. Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJR. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63(3):299-304.
18. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, Van Beeck EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2007;17(1):175-181.
19. Lozano F. Actualización en trombosis venosa profunda que afecta a las extremidades inferiores; diagnóstico. *Angiología* 2003;55(5):476-487.
20. Perrier A. Pulmonary embolism: from clinical presentation to clinical probability assessment. *Semin Vasc Med* 2001;1(2):147-154.
21. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):454S-545S
22. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
23. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160(2):181-188.
24. Lindmarker P, Schulman S. The risk of ipsilateral versus contralateral recurrent deep vein thrombosis in the leg. The DURAC Trial Study Group. *J Intern Med* 2000;247 (5):601-606.
25. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355(17): 1780-1789.
26. Cosmi B, Legnani C, Tositto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Alatri A, et al. Use of D-dimer testing to determine duration of anticoagulation, risk of cardiovascular events and occult cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism: the extended follow-up of the PROLONG Study. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28(4): 381-388.
27. EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26): 2499-2510.
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AJ, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-2352.
29. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009;1:1-17.
30. Rodger A, Walker N. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results of overview of randomized trials. *BMJ* 2000;321 (7275):1493-1497.
31. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llaü JV, Samama CM; European Society of Anaesthesiology. Regional anesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European society of anaesthesiology. *Eur J Anesthesiol* 2010;27(12):999-1015.
32. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358(26):2765-2775.
33. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9632):31-39.
34. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Niek van Dijk C, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370(9591):949-956.
35. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.; RENOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370 (9591):949-956.
36. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, for the Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345(18):1305-1310.
37. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011; 105(3):444-53.
38. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al.; RECORD3 Investigators Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26): 2776-2786.
39. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al.; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomized trial. *Lancet* 2009; 373(9676):1673-1680.
40. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. RE-MODEL Study Group. Oral

- dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5(11):2178-2185.
41. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparina regimen for prevention of venous thrombo-embolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;1:1-9.
  42. McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effective-ness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish Healthcare Setting. *Pharmacoeconomics* 2009;27(10):829-846.
  43. Eikelboom JW, Weitz JI. New oral anticoagulants for thromboprophylaxis in patients having hip or knee arthroplasty. *BMJ* 2010;342(7270):224-229.
  44. Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, Forster F, Ananthapavan J, McDonald H. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparina for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. *Thromb Haemost* 2010; 104(4):760-770.

Algoritmo 1  
Diagnóstico de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores (proximal)

Algoritmo diagnóstico de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores (proximal)



Algoritmo 2  
Tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa

Algoritmo de tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa

