

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
“MANUEL HUAMÁN GUERRERO”  
ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA  
OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA**

**FACTORES ASOCIADOS A TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN  
MIEMBROS INFERIORES DIAGNOSTICADA POR ECOGRAFÍA EN  
PACIENTES DE EMERGENCIA DEL HOSPITAL NACIONAL  
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE EL AÑO 2017**

**PRESENTADO POR:**

**FIGUEROA RIVERA, JOSÉ ESTIEVER**

**MÉDICO RESIDENTE DE RADIOLOGÍA**

**LIMA, PERÚ  
2020**

## ÍNDICE

---

### **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- 1.1 Descripción de la problemática**
- 1.2 Formulación del problema**
  - 1.2.1 Problema general**
  - 1.2.2 Problemas específicos**
- 1.3 Objetivos de la investigación**
  - 1.3.1 Objetivo general**
  - 1.3.2 Objetivos específicos**
- 1.4 Justificación de la investigación**
- 1.5 Limitación del estudio**
- 1.6 Viabilidad del estudio**

### **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

- 2.1 Antecedentes de la investigación**
- 2.2 Base teórica**
- 2.3 Definiciones conceptuales**
- 2.4 Formulación de hipótesis**

### **CAPÍTULO III: DISEÑO METODOLÓGICO**

- 3.1 Diseño metodológico**
  - 3.1.1 Descripción del diseño**
  - 3.1.2 Tipo**
- 3.2 Población y muestra**
  - 3.2.1 Población**
  - 3.2.2 Muestra**
    - 3.2.2.1 Selección de muestra**
    - 3.2.2.2 Tipo de muestreo**
- 3.3 Operacionalización de variables**
- 3.4 Técnicas de recolección de datos**
  - 3.4.1 Instrumentos de recolección de datos**
- 3.5 Fuentes de información**
- 3.6 Técnicas para el procesamiento de la información**

### **3.7 Aspectos éticos**

## **CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA**

### **4.1 Recursos**

#### **4.1.1 Humanos**

#### **4.1.2 Económicos**

#### **4.1.3 Físicos**

### **4.2 Cronograma**

### **4.3 Presupuesto**

## **CAPÍTULO V: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## **ANEXOS**

### **6.1 Matriz de consistencia**

### **6.2 Instrumento de recolección de datos**

## **CAPITULO I**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **1.1 Descripción del problema**

La trombosis venosa profunda (TVP) es una entidad de alta incidencia de causa multifactorial. Representa un problema de salud pública a nivel internacional y nacional (1)(2). En particular, la incidencia es alta tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Aunque la incidencia exacta se desconoce, se calcula que la incidencia es de aproximadamente 1 caso cada 10 000 adultos jóvenes y en los adultos mayores (3) la incidencia aumenta considerablemente llegando hasta 1 caso cada 100 (2)(4)(5). Lamentablemente, en nuestro país no existe datos exactos de la incidencia de TVP, sin embargo se puede extrapolar la incidencia de otros países de america latina(6). En el caso del hospital Edgardo Rebagliati no cuenta con cifras oficiales de casos de pacientes con diagnostico de trombosis venosa profunda, de esta manera esta investigación establecera un punto de partida para el conocimiento de la situación local del hopsital Rebagliati.

Además, existen investigaciones relacionadas a los factores de riesgo asociado a este evento que serán desarrollados en este trabajo de investigación. Además, la mortalidad condicionada por el tromboembolismo pulmonar (la más temida complicación) ocasiona más de 25,000 muertes prevenibles por año en hospitales del Reino Unido y, por lo tanto, ha establecido esto como una prioridad para la acción del Servicio Nacional de Salud de ese país (7).

Existen múltiples factores de riesgos asociados descritos en la literatura que aumenta la probabilidad de desarrollar TVP. Los factores de riesgo de TVP se pueden clasificar de naturaleza congénita y adquirida, a su vez también se puede explorar en factores desencadenantes y predisponentes, modificables y no modificables (4)(8)(9). Estos pueden ser desde la edad, antecedente previo, obesidad, enfermedades cardiovasculares, inmovilización prolongada entre otros (10)(11).

Lo fundamental para el diagnóstico de la TVP es la sospecha clínica (6), a través de una adecuada anamnesis y examen físico, haciendo hincapié en la importancia de la anamnesis del paciente para obtener los factores de riesgos asociados. La sospecha clínica no es suficiente para el diagnóstico, por lo cual esta debe ser confirmada o descartada a través de otras pruebas diagnósticas (12)(13), una de estas es la ecografía debido a su gran accesibilidad, bajo costo y de ser inocuo para el paciente (14)(15). Además, en los últimos años se ha masificado el uso de ecografía en los establecimientos de salud de emergencia, así como incremento de las médicos especialistas en diagnóstico por imágenes.

El diagnóstico de TVP implica una condición grave y con capacidad de fatalidad debido al riesgo de desarrollar un trombo embolismo pulmonar (TEP). La sociedad europea de cardiología estima que existe un alto riesgo de muerte dentro de los 30 días de ocurrido un trombo embolismo pulmonar (16).

Por ello, la importancia de una adecuada evaluación de los posibles factores asociados que permitan predecir que pacientes tendrán mayor riesgo de desarrollar TVP. Así poder iniciar el tratamiento anticoagulante lo antes posible y ante la ausencia de TVP evitar someter a los pacientes a terapia anticoagulante y los riesgos que esto implica (17).

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Problemas general**

¿Cuáles son los factores asociados a la trombosis venosa profunda diagnosticado por ecografía en pacientes de emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2017?

## **1.3 Objetivo de la investigación**

### **1.3.1 General**

Determinar los factores asociados a la trombosis venosa profunda diagnosticada por ecografía en pacientes de emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2017.

### **1.3.2 Específicos**

- Identificar la causa neoplásica más frecuente de trombosis venosa profunda en los pacientes de emergencia.
- Determinar los pacientes que cuentan antecedente de de trombosis venosa profunda previa.
- Determinar los pacientes que cuentan trauma reciente vinculable a trombosis venosa profunda.
- Determinar los pacientes con postración como factor vinculable a trombosis venosa profunda.
- Determinar los pacientes con diagnóstico de varices en miembros inferiores como factor vinculable a trombosis venosa profunda.
- Determinar los pacientes con antecedente de uso de anticonceptivos orales (ACO) como factor vinculable a trombosis venosa profunda.
- Determinar si el embarazo está asociado a trombosis venosa profunda.
- Determinar si el sobrepeso/obesidad está asociado a trombosis venosa profunda.

#### **1.4 Justificación de la investigación**

La trombosis venosa profunda es una entidad de alta incidencia y gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Aunque un gran número de pacientes son diagnosticados de esta entidad en las emergencias de los hospitales, existen gran un porcentaje que lo presentan de manera subclínica(18). De ahí la trascendencia de encontrar un trombo venoso de miembros inferiores, pues aumenta la probabilidad de eventos mortales, se dice que TVP asintomática se asocia a un riesgo aumentado de muerte por todas las causas y por TEP durante el mes posterior al diagnóstico (16)(18).

Además, si consideramos condiciones cotidianas que podrían aumentar el riesgo de desarrollo de TVP como la presencia de varices, uso de anticonceptivos orales, trauma y entre otros, podemos presumir el impacto clínico y económico que esta entidad conlleva. Pues esto implica tratamientos prolongados, sea de manera hospitalaria u ambulatoria, que generan una inversión importante para el sistema de salud para el control de la enfermedad como para el costo de las complicaciones(19).

Por todo ello, debemos incrementar los esfuerzos para conocer los factores asociados a la TVP, y así detectar rápidamente esta condición, iniciar rápidamente el tratamiento adecuado y evitar complicaciones que son perjudiciales para el paciente y el sistema de salud. Todo lo argumentado motiva a la realización de este estudio en mi institución a fin de conocer la realidad de la población asegurada a Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.



## **1.5 Limitación del estudio**

- La evaluación se realizará de los pacientes diagnosticados de trombosis venosa profunda en la emergencia del Hospital Rebagliati, los pacientes que sean diagnosticados por otro servicio (consultorio externo, pacientes hospitalizados, etc.) no serán tomados en cuenta, lo cual disminuye la validez externa.
- El diseño metodológico de este estudio es de tipo descriptivo por lo que disminuye su validez interna.
- La recolección y la evaluación de los datos serán realizados por la misma persona que incrementa la probabilidad de sesgo.

## **1.6 Viabilidad el estudio**

- Para la realización del estudio se contara con la autorización del servicio de diagnóstico por imágenes de emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Se cuenta con el apoyo del personal asistencial del área de ecografía de emergencia.
- Se tendrá acceso a la base de datos donde se encuentran los informes de ecografía doppler de miembros inferiores. Por lo tanto, requiere de escasos recursos económicos.
- La recolección de datos será realizada por diferente personal capacitado; sin embargo, al ser un estudio descriptivo y la recolección de datos no será realizada por la misma persona, existiría un sesgo.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

Un estudio evaluó la eficacia diagnóstica de la ecografía intravascular (IVUS) con la venografía multiplanar para la obstrucción de la vena iliofemoral. Reclutaron 100 pacientes con enfermedad venosa clínica de obstrucción de la vena iliofemoral. Tomaron imágenes de la vena cava inferior y las venas ilíacas comunes, ilíacas externas y femorales comunes. Los venogramas se midieron para el diámetro de la vena; IVUS proporcionó mediciones de diámetro y área. Una estenosis del 50% de diámetro por venografía y una reducción del 50% del área de la sección transversal por IVUS se consideraron significativas. Los análisis evaluaron el cambio en los procedimientos realizados sobre la base del método de imagen y la concordancia de las mediciones entre cada método de imagen. El resultado fue: la venografía identificó lesiones estenóticas en 51 de 100 sujetos, mientras que IVUS identificó lesiones en 81 de 100 sujetos. En comparación con IVUS, la reducción del diámetro fue en promedio 11% menor para la venografía ( $P < .001$ ). La Conclusión fue que IVUS es más sensible para evaluar la estenosis de la vena iliofemoral tratable en comparación con la venografía multiplanar y con frecuencia conduce a un mejor resultado clínico (20).

Otro estudio los autores evaluaron 100 pacientes prospectivamente a pacientes pediátricos sometidos a una variedad de procedimientos neuroquirúrgicos electivos y realizaron estudios de ultrasonido Doppler antes y después de la cirugía. Los pacientes que completaron el protocolo recibieron una ecografía Doppler bilateral de las extremidades inferiores dentro de las 48 horas previas a

la cirugía. Los pacientes no recibieron profilaxis médica o mecánica de TVP durante o después de la cirugía. El examen de ultrasonido se repitió dentro de las 72 horas posteriores a la cirugía. Un radiólogo independiente certificado por la junta evaluó todos los sonogramas. Recolectamos datos prospectivamente, incluidos factores de riesgo potenciales, detalles de la cirugía, y detalles del curso clínico. Todos los pacientes fueron seguidos clínicamente durante al menos 1 año. La conclusión fue que el riesgo de TVP y TEV es muy bajo en niños sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos electivos (21).

Se sabe que la estrategia óptima a largo plazo para prevenir el tromboembolismo venoso recurrente (TEV) en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) es incierta. Por ello se realizó un estudio con 620 pacientes ambulatorios con primer diagnóstico de TVP proximal que habían completado al menos tres meses de anticoagulación, la presencia de trombosis venosa residual (RVT) en el ultrasonido se evaluó y definió como un incompresibilidad de al menos 4 mm.

Durante un seguimiento medio de tres años, el TEV recurrente se desarrolló en 40 (7,7%) de los 517 pacientes, lo que condujo a una tasa anual del 3,6% (IC del 95%, 2,6 a 4,9): 4,1% (IC del 95% , 2.9 a 5.7) en individuos con TVP no provocada, y 2.2% (IC 95%, 1.1 a 4.5) en aquellos con TVP asociada con factores de riesgo menores. De los 233 hombres con TVP no provocada, 17 (7.3%) desarrollaron eventos en el primer año de seguimiento. Se produjeron complicaciones hemorrágicas importantes en 8 pacientes mientras tomaban anticoagulación, lo que condujo a una tasa anual de 1.2% (IC 95%, 0.6 a 2.4).

Finalmente, concluyeron que la interrupción de la anticoagulación en pacientes con un primer episodio de TVP proximal basada en la evaluación de RVT y

dímero D en serie conduce a una tasa anual general de TEV recurrente inferior al 5.0%, que es la tasa considerada aceptable por el Subcomité de Control de anticoagulación de la ISTH (22).

En la búsqueda por la prevención del desarrollo de trombosis venosa profunda y conociendo la fisiología de la hemostasia se conoce que proteína disulfuro isomerasa (PDI) es una tiol isomerasa secretada por las células vasculares que se requiere para la formación de trombos. Se ha investigado el uso de flavonoides de quercetina inhiben la actividad PDI y bloquean la acumulación de plaquetas y la generación de fibrina en el sitio de una lesión vascular en modelos de ratón, pero no se ha estudiado el efecto clínico de atacar la PDI extracelular en humanos. Por ello, con un ensayo multicéntrico de fase II de cohortes de dosificación secuencial para evaluar la eficacia de dirigir PDI con isoquercetina para reducir la hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer con alto riesgo de trombosis. Los pacientes recibieron isoquercetina a 500 mg (cohorte A, n = 28) o 1000 mg (cohorte B, n = 29) diariamente durante 56 días, controlados con pruebas de laboratorio y el uso de ultrasonido de compresión bilateral de las extremidades inferiores. Los resultados obtenidos fueron que La administración de 1000 mg de isoquercetina disminuyó las concentraciones plasmáticas de dímero D en una mediana de -21.9% (P = 0.0002). No se observaron eventos primarios de TEV ni hemorragias mayores en ninguna de las cohortes. La isoquercetina aumentó la actividad inhibidora de PDI en plasma (37.0% en la cohorte A, n = 25, P <0.001; 73.3% en la cohorte B, n = 22, P <0.001, respectivamente). Corroborando la eficacia antitrombótica, también se observó una disminución significativa en la generación de trombina dependiente de

plaquetas. Por ello, concluyeron que la isoquercetina se dirige a la PDI extracelular y mejora los marcadores de coagulación en pacientes con cáncer avanzado (23).

Otro estudio tuvo como objetivo evaluar el impacto de agregar la fracción flavonoide purificada micronizada a largo plazo (MPFF) al tratamiento estándar de la trombosis venosa profunda femoropoplítea (TVP). Este estudio piloto, comparativo y cegado evaluó a pacientes con un primer episodio de TVP femoropoplítea confirmado por ecografía dúplex. Todos los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento: (1) control que recibió un tratamiento estándar con rivaroxabán oral, y (2) experimental que incluyó un tratamiento adicional con MPFF 1000 mg/día. Ambas drogas se usaron durante 6 meses. Los pacientes fueron seguidos durante todo el período de tratamiento y se sometieron a evaluación cada 2 meses para determinar el grado de recanalización de la vena poplítea (PV), vena femoral (FV) y compresibilidad de la vena femoral común (CFV). La extensión de los trombos se evaluó mediante la puntuación de Marder modificada. Resultados: Sesenta pacientes fueron asignados al azar a los grupos control o MPFF (n = 30 en cada grupo). La puntuación media de Marder basal fue de  $15.0 \pm 4.8$  y  $11.1 \pm 4.3$  en los grupos experimental y control, respectivamente ( $p = 0.002$ ). Después de 6 meses de tratamiento, el puntaje de Marder disminuyó a  $0.8 \pm 1.6$  y  $2.8 \pm 3.5$  en los grupos experimental y control, respectivamente ( $p = 0.006$ ). Conclusión: La adición de MPFF a la terapia estándar para TVP en forma de rivaroxabán oral puede reducir la incidencia de síndrome post trombótico a los 6 meses en

pacientes con TVP proximal y aumentar la velocidad de la recanalización venosa profunda (24).

Un estudio evaluó el beneficio de la trombopprofilaxis ambulatoria con dalteparina en pacientes de alto riesgo tromboembolismo venoso (TEV) con cáncer ambulatorio en un estudio aleatorizado multicéntrico utilizando una puntuación de riesgo validada (puntuación de Khorana). La metodología fue: los pacientes con cáncer con puntaje de Khorana  $\geq 3$  que comienzan un nuevo régimen sistémico se examinaron para detectar TEV y, si eran negativos, se asignaron al azar a dalteparina 5000 unidades diarias u observación durante 12 semanas. Los sujetos fueron examinados con ultrasonidos de las extremidades inferiores cada 4 semanas en estudio y con TC de tórax a las 12 semanas. Los resultados fueron de 117 pacientes incluidos, 10 (8,5%) tenían TEV en la evaluación inicial y no fueron aleatorizados. De 98 pacientes aleatorizados, el TEV ocurrió en el 12% (N = 6/50) de los pacientes que recibieron dalteparina y en el 21% (N = 10/48) en observación (razón de riesgo, HR 0,69, IC del 95%: 0,23 a 1,89). El sangrado mayor fue similar (N = 1) en cada brazo, pero el sangrado clínicamente relevante fue mayor en el brazo de dalteparina (N = 7 versus 1 en observación) (HR = 7.0, IC 95% 1.2-131.6). No hubo diferencias en la supervivencia general. La conclusión final fue: la trombopprofilaxis se asocia con un riesgo no significativamente reducido de TEV y un riesgo significativamente mayor de hemorragia clínicamente relevante en este estudio de baja potencia (25).

En la actualidad, aún existe variabilidad y desacuerdo entre los grupos autorizados con respecto a los componentes necesarios de la ecografía doppler

de miembros inferiores debido a que algunos protocolos solo usan ultrasonido en modo B, mientras que otros incluyen la modalidad Doppler. Por ello, la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido convocó a un panel multidisciplinario de expertos en octubre del 2016. Se concluyó que un protocolo completo de ultrasonido dúplex (modo B + Doppler color) desde el muslo hasta el tobillo con Doppler (26).

En Indonesia, se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional. Los sujetos (> 40 años) con enfermedad médica aguda (como cáncer, infección aguda o enfermedad respiratoria grave) hospitalizados durante >3 días se inscribieron entre enero de 2016 y noviembre de 2017. Donde se registraron datos clínicos, el puntaje de Wells y el diagnóstico de TVP con ecografía de compresión. Concluyeron que la incidencia de TVP es alta en pacientes con comorbilidades en Indonesia y proporcionará nuevos conocimientos y conciencia sobre la TVP en Indonesia (27).

La puntuación de Wells para determinar el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) basada en datos clínicos se validó en entornos ambulatorios, pero no está claro si se aplica a pacientes hospitalizados. En un estudio prospectivo en un hospital académico de atención cuaternaria, se evaluó a 1135 pacientes hospitalizados. Se concluyó que la estratificación de riesgo de la puntuación de Wells no es suficiente para descartar TVP o influir en las decisiones de gestión en el entorno hospitalario(28).

Durante la pandemia ocasionado por el COVID-19, el problema de trombosis venosa profunda vuelve a ser un problema emergente en los pacientes graves, ya que se encuentran en inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y

coagulación intravascular difusa. pero no existe incidencia de complicaciones trombóticas no están disponibles. Se estudio a 184 pacientes de la UCI con neumonía comprobada por COVID-19. Se confirmo por ecografía trombosis venosa profunda en el 27% (IC del 95%: 17-37%) y los eventos trombóticos arteriales en el 3,7% (95% IC 0-8.2%). Concluyeron que la incidencia del 31% de complicaciones trombóticas en pacientes de la UCI con infecciones por COVID-19 es notablemente alta (29).

Otro factor de riesgo importante para trombosis venosa profunda de miembros inferiores es el reemplazo total de cadera. En este estudio se utilizó la ecografía para identificar la viabilidad del uso de un nuevo dispositivo de estimulación eléctrica neuromuscular (NMES) para la prevención de TVP en pacientes que se recuperan de una cirugía de reemplazo de cadera electiva. Finalmente, concluyeron que la viabilidad de NMES como una profilaxis mecánica alternativa usada en la fase postoperatoria hasta el alta y proporciona hallazgos importantes para los médicos que consideran nuevas opciones de profilaxis mecánica determinados a través de la ecografía convencional (30).

Adicionalmente, en los pacientes con accidente cerebrovascular el tromboembolismo venoso (TEV) es una causa común de muerte y morbilidad en. Hay pocos datos sobre la efectividad de la compresión neumática intermitente (IPC) en el tratamiento de pacientes con accidente cerebrovascular. Se reviso este estudio que utilizó la compresión neumática intermitente en los miembros inferiores. Para ello un técnico cegado a la asignación del tratamiento realizó una ecografía dúplex de compresión (CDU) de ambas piernas a los 7-10 días y 25-30 días después de la inscripción. Les dieron seguimiento a los



pacientes durante 6 meses para determinar la supervivencia y la presencia de trombosis venosa profunda sintomático posterior en 2876 pacientes. Los pacientes fueron analizados de acuerdo con su asignación al tratamiento. El resultado primario fue TVP en venas poplíteas o femorales, detectado en una ecografía venosa, o cualquier TVP sintomática en las venas proximales, confirmado por imagen, dentro de los 30 días de la aleatorización. La presencia de TVP se produjo en 122 (8,5%) de 1438 pacientes asignados a IPC y 174 (12,1%) de 1438 pacientes asignados a ninguna IPC, dando una reducción absoluta en el riesgo del 3,6% [intervalo de confianza (IC) del 95% 1,4% a 5,8%] y una reducción del riesgo relativo de 0,69 (IC del 95%: 0,55 a 0,86). Además, los pacientes que recibieron tratamiento con IPC, hubo mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia a los 6 meses (razón de riesgo 0,86; IC del 95%: 0,73 a 0,99;  $p = 0,042$ ), con respecto a discapacidad no hubo mejoría. El costo directo de prevenir una TVP fue de £ 1282 por evento (IC del 95%: £ 785 a £ 3077). Finalmente, se concluyó que IPC es un método efectivo y económico para reducir el riesgo de TVP y mejorar la supervivencia en pacientes con accidente cerebrovascular inmóvil (31).

Este estudio muestra la diferencia entre la profilaxis de rutina para el tromboembolismo venoso (TEV) utilizada frecuentemente en Occidente y la menos frecuencia usadas por los médicos asiáticos. El objetivo fue examinar la incidencia de TEV y para determinar el método óptimo de profilaxis tromboembólica después de la gastrectomía por cáncer. A través de un estudio prospectivo, aleatorizado, los pacientes fueron asignados a solo compresión neumática intermitente (IPC) o un IPC más enoxaparina. El objetivo principal de

este estudio fue determinar la tasa de incidencia de TEV dentro de los 30 días de la cirugía. Se programó la evaluación con el examen físico para TEV y una prueba de dímero D sérico en los días postoperatorios (POD) 0, 1, 4 y 7. Además, se utilizó la ecografía dúplex (DHE) como una prueba objetiva para detectar trombosis venosa profunda en POD 4. El resultado mostró que de los 220 pacientes, 3 (todos del grupo IPC) fueron diagnosticados con TEV; estos casos fueron asintomáticos, habiéndose detectado solo en DHE 4 días después de la cirugía. El sangrado postoperatorio ocurrió en 12 casos, entre los cuales 11 pacientes estaban en el grupo IPC más enoxaparina. La conclusión fue la presencia de mayor incidencia de TEV en el grupo IPC pero una mayor tasa de hemorragias en el grupo IPC más enoxaparina (32).

Este estudio comparó la eficacia y seguridad de la profilaxis antitrombótica administrada durante 1 semana o 4 semanas en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica por cáncer colorrectal. Partieron del conocimiento de estudios previos que extender la profilaxis antitrombótica por más de 1 semana reduce la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) después de una cirugía abdominal abierta por cáncer. El diseño metodológico fue que los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica por cáncer colorrectal, se realizó una ecografía de compresión completa de las extremidades inferiores después de  $8 \pm 2$  días de profilaxis antitrombótica. Los pacientes sin evidencia de TEV fueron asignados al azar a profilaxis corta (abstinencia de heparina) o extendida (heparina continuada durante 3 semanas adicionales). Posteriormente, la ecografía de compresión completa se repitió en el día  $28 \pm 2$  después de la cirugía por los investigadores cegados a la asignación del tratamiento. El

resultado primario del estudio fue el compuesto de TEV sintomático y detectado por ultrasonografía en el día  $28 \pm 2$  después de la cirugía. Se asignó 225 al azar. El TEV ocurrió en 11 de 113 pacientes asignados al azar a profilaxis corta (9.7%) y en ninguno de los 112 pacientes asignados al azar a profilaxis de heparina extendida ( $P = 0.001$ ). La incidencia de TEV a los 3 meses fue del 9,7% y del 0,9% en pacientes asignados al azar a profilaxis con heparina corta o prolongada, respectivamente (reducción del riesgo relativo: 91%, intervalo de confianza del 95%: 30% -99%;  $P = 0,005$ ). La tasa de sangrado fue similar en los 2 grupos de tratamiento. La conclusión fue que después de la cirugía laparoscópica para el cáncer colorrectal, la profilaxis antitrombótica extendida es segura y reduce el riesgo de TEV en comparación con la profilaxis de 1 semana (33).

Este estudio resalta la poca evidencia que defina la importancia clínica de detectar y tratar la TVP distal aislada (IDDDVT). Las pautas internacionales varían con respecto al diagnóstico y el consejo terapéutico. Los beneficios potenciales de la anticoagulación no están cuantificados. Por ello, evaluaron la viabilidad de un estudio controlado aleatorio dentro de un marco moderno y proporcionar una estimación puntual del resultado primario. El diseño fue un ensayo abierto, piloto externo, aleatorizado y controlado, se abordó la inclusión de pacientes ambulatorios consecutivos, sintomáticos y con IDDDVT. Los participantes fueron asignados para recibir anticoagulación terapéutica o tratamiento conservador. Los pacientes se sometieron a imágenes ecográfica dúplex color con evaluación ciega a los 7 y 21 días y seguimiento a los 3 meses. El resultado clínico principal fue un compuesto que incluía propagación proximal, embolia

pulmonar, muerte atribuible a enfermedad de TEV o hemorragia mayor. El análisis fue por intención de tratar. Se reclutó a 70 pacientes. Todos los pacientes (excepto uno) fueron seguidos por contacto directo después de 90 días. La asignación cruzada ocurrió en 15 pacientes (21,4%). El resultado clínico principal ocurrió en cuatro de 35 de los tratados de forma conservadora (11.4%) y cero de 35 en el grupo anticoagulado (reducción del riesgo absoluto, 11.4%; IC 95%, -1.5 a 26.7,  $P = .11$ , número necesario para tratar de nueve). No hubo episodios hemorrágicos mayores. Finalmente, establecieron la viabilidad de un estudio definitivo sobre el valor de la anticoagulación terapéutica en IDVT y la estimación puntual aproximada de complicaciones graves con una estrategia conservadora contemporánea (34).

La precisión diagnóstica de la ecografía para la sospecha de trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores en pacientes no embarazadas ha sido bien validada. Sin embargo, en mujeres embarazadas con sospecha de TVP y un US negativo inicial, generalmente se recomienda el US serial. El objetivo de este estudio fue determinar la capacidad de ecografías negativas para excluir TVP en mujeres embarazadas sintomáticas. Para ello dos autores revisaron de forma independiente las siguientes bases de datos: MEDLINE, PubMed y EMBASE hasta febrero de 2019. Evaluaron el riesgo de sesgo utilizando la herramienta de grupo CLARITY para estudios de pronóstico y realizaron un meta-análisis de efectos aleatorios para informar la tasa de falsos negativos combinados de Una ecografía de una sola pierna. Incluyeron ocho estudios (siete prospectivos y uno retrospectivo). Se identificó una superposición entre las poblaciones de estudio en cuatro de los manuscritos. Un total de 635

pacientes embarazadas con síntomas de TVP tuvieron un examen ecográfico inicial negativo. De ellos, seis fueron diagnosticados con TVP durante la repetición de pruebas en serie (0,94%) y tres desarrollaron TVP o EP durante el seguimiento de 3 meses después de la ecografía en serie (0,47%). La tasa agrupada de falsos negativos de una sola ecografía fue del 1,27% (intervalo de confianza del 95%, 0,42-2,56),  $I^2 = 27\%$ .

Finalmente, concluyeron que la tasa de falsos negativos es baja con una sola ecografía en gestantes con sospecha de TVP (35).

La identificación temprana de la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con traumatismos beneficia en un inicio temprano del tratamiento, disminuyendo así la frecuencia de complicaciones. El objetivo de este estudio fue evaluar el papel de la ecografía dúplex (DHE) en la evaluación del flujo sanguíneo venoso profundo en las extremidades inferiores fracturadas para descartar TVP antes de la cirugía ortopédica. Fue un estudio prospectivo, un total de 58 pacientes con fracturas en extremidades inferiores se evaluaron exhaustivamente antes de la cirugía con respecto al historial médico, el patrón de fractura, las lesiones asociadas, las afecciones comórbidas y hallazgos del ultrasonido venoso dúplex (VDUS). Se evaluó la presencia de TVP en cada miembro afectado utilizando una unidad de ultrasonido. La TVP se encontró en 36 (62.1%) pacientes con fracturas cerradas simples, 9 (15.5%) pacientes con fracturas abiertas simples, 10 (17.2%) pacientes con fracturas múltiples cerradas y en 3 (5.2%) pacientes con fracturas múltiples abiertas. La sensibilidad y especificidad de los hallazgos de compresibilidad y fasicidad para la detección de TVP en pacientes con fracturas de extremidades inferiores fueron 81.25% y 87.50% y 100% y 100%

respectivamente. Además, la ausencia de compresibilidad y fascicidad tuvo un valor predictivo positivo de 100% y 100% y un valor predictivo negativo de 93.75% y 95.65% respectivamente. La conclusión fue: el uso de DV en el modo de brillo (modo B) con maniobras de compresión debería ser la modalidad de imagen de primera línea para TVP sospechada en pacientes con extremidades inferiores fracturadas (36).

## **2.2 BASE TEÓRICA**

### 2.2.1. Fisiología y fisiopatología de la hemostasia

#### **Mecanismo de la coagulación de la sangre(37)**

En el torrente sanguíneo se han encontrado múltiples sustancias importantes que causan o interviene en la coagulación sanguínea: unas que favorecen la coagulación (procoagulantes) y otras que inhiben la coagulación (anticoagulantes). El que la sangre no se coagule depende del equilibrio estricto entre estos dos grupos de sustancias. En la sangre predominan los anticoagulantes, por lo que la sangre no se coagula mientras está en movimiento en los vasos sanguíneos. No obstante, cuando se rompe una arteria o vena, se "activan" los procoagulantes de la zona de la lesión y se inhiben a los anticoagulantes, y se favorece la formación del coágulo. Este mecanismo se da en tres etapas esenciales.

1. En respuesta a la lesión del vaso o de la propia sangre, da lugar una cascada compleja de reacciones enzimáticas en la sangre que afecta a más de una docena de factores de la coagulación sanguínea. El resultado es la formación de un complejo de sustancias activadas llamadas en grupo activador de la protrombina.
2. El activador de la protrombina cataliza la conversión de protrombina en trombina.
3. La trombina actúa como una enzima para convertir el fibrinógeno en fibrinogéno que atrapan en su red plaquetas, células sanguíneas y plasma para formar el coágulo.

Fisiopatológicamente, la ETV es consecuencia de una hipercoagulabilidad especial de la sangre genéticamente determinada o relacionada con distintas patologías adquiridas, sobre la que actúan, como factores precipitantes, situaciones clínicas que cursan con lesión del endotelio vascular o que favorecen el enlentecimiento del flujo venoso(38).

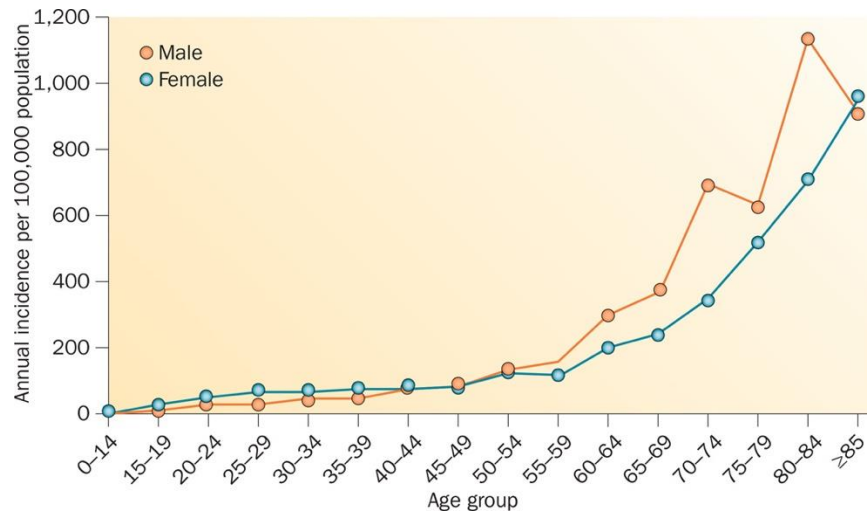
### 2.2.2. Epidemiología de la Trombosis Venosa Profunda (1)

Se estima que las tasas anuales de incidencia de Trombosis Venosa (TVP) Profunda entre las personas de ascendencia europea varía en un rango de 104 a 183 por 100.000 personas, tasas que son similares a la de accidente cerebrovascular. La incidencia global de TVP podría ser mayor en las poblaciones afroamericanas y menor en las poblaciones asiáticas y nativas americanas, y podría variar en la población afroamericana según la ubicación geográfica de los Estados Unidos. Las tasas de incidencia reportadas para Embolismo pulmonar (con o sin TVP), y solo para TVP (sin EP), varían de 29 a 78 y de 45 a 117, por 100,000 personas-año, respectivamente.

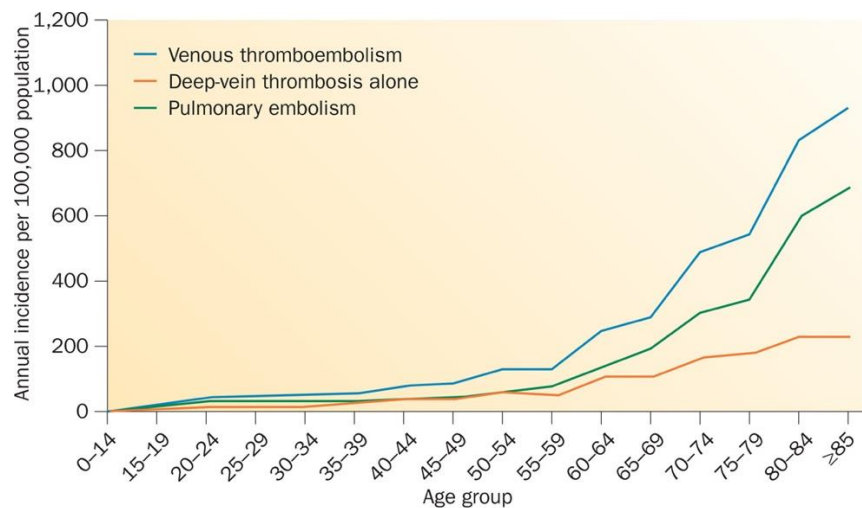
El TVP es predominantemente una enfermedad de mayor edad y es poco frecuente antes de la adolescencia tardía. Las tasas de incidencia aumentan notablemente con la edad de hombres y mujeres (Figura 1) y para DVT y PE (Figura 2). La tasa de incidencia anual global ajustada por edad es más alta para los hombres (130 por 100,000) que para las mujeres (110 por 100,000). Las tasas de incidencia son algo más altas en las mujeres durante los años fértiles (16–44 años) en comparación con los hombres de edad



similar, mientras que las tasas de incidencia en las personas mayores de 45 años son generalmente más altas en los hombres. El embolismo pulmonar representa una proporción cada vez mayor de TVP con el aumento de la edad en ambos sexos. En poblaciones de origen europeo y africano, el porcentaje de eventos incidentes de TVP que son idiopáticos varía del 25% al 40%.



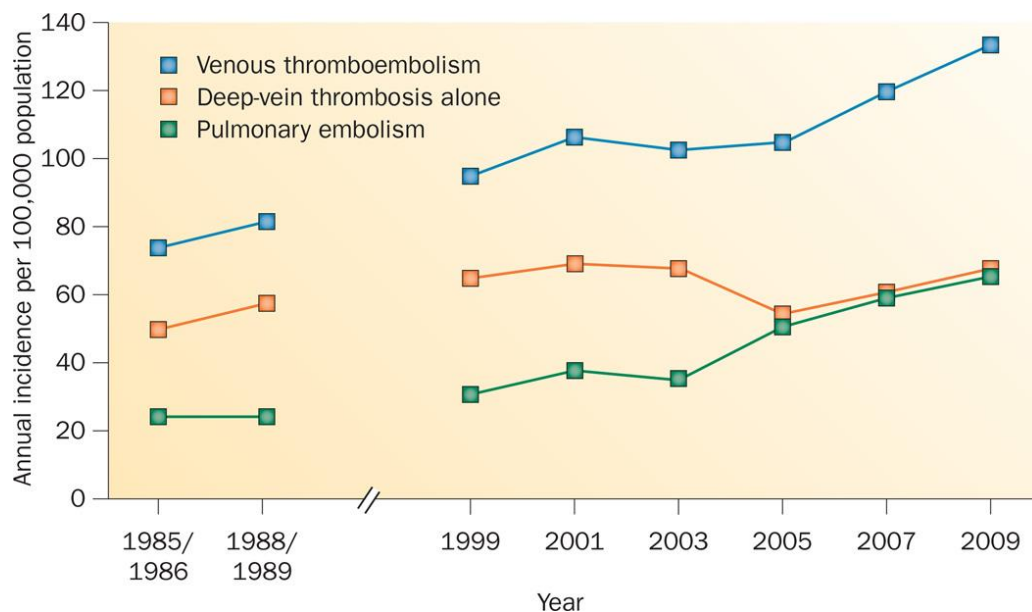
Incidencia anual de tromboembolismo venoso entre los residentes del condado de Olmsted, MN, EE. UU., Desde 1966 hasta 1990, por edad y sexo. Permiso obtenido de la American Medical Association © Silverstein, MD et al. Tendencias en la incidencia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: un estudio poblacional de 25 años. Arco. Interno. Medicina. 158 , 585–593 (1998).



Incidencia anual de tromboembolismo venoso entre los residentes del condado de Olmsted, MN, EE. UU., Desde 1966 hasta 1990, por edad. Se muestra la incidencia general de tromboembolismo venoso, junto con la incidencia

de trombosis venosa profunda sola y embolia pulmonar (con o sin trombosis venosa profunda). Permiso obtenido de la American Medical Association © Silverstein, MD et al. Tendencias en la incidencia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: un estudio poblacional de 25 años. *Arco. Interno. Medicina.* 158 , 585–593 (1998).

Las tasas de incidencia de TEV, TVP y EP se mantuvieron constantes o aumentaron de 1981 a 2000, con un aumento sustancial en la tasa de incidencia de TEV de 2001 a 2009, debido principalmente a una mayor incidencia de EP (figura 3). Los aumentos observados en las tasas de TEV y embolismo pulmonar podrían, al menos en parte, reflejar una mayor utilización de imágenes objetivas y una resolución de imagen mejorada, particularmente con la angiografía pulmonar por TC y la RM.



Tendencias a lo largo del tiempo en la incidencia de tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda sola y embolia pulmonar (con o sin trombosis venosa profunda) entre los residentes de Worcester, MA, EE. UU. Permiso obtenido de Elsevier © Huang, W. *et al.* Tendencias seculares en la aparición de tromboembolismo venoso agudo: el estudio de VTE de Worcester (1985-2009). *A.m. J. Med.* **127** , 829–839 (2014).

### 2.2.3. Morbilidad y mortalidad (39)

El tromboembolismo venoso suele ser mortal. Según la determinación de los casos y el uso de datos de autopsias, los estudios estiman que entre el 10% y el 30% de todos los pacientes sufren mortalidad dentro de los 30 días; La mayoría de las muertes ocurren entre las personas con embolismo pulmonar (EP), ya que se estima que entre el 20% y el 25% de todos los casos de EP se presentan como muerte súbita. Otras complicaciones graves de la TVP y la EP incluyen un mayor riesgo de tromboembolismo recurrente y morbilidad crónica (p. Ej., Insuficiencia venosa, hipertensión pulmonar). Después de un curso estándar de terapia anticoagulante, aproximadamente un tercio de todos los pacientes con TEV experimentan una recurrencia dentro de los 10 años del evento inicial, con el mayor riesgo durante el primer año, sin embargo, siguen en riesgo durante toda su vida. Entre un tercio y la mitad de los pacientes con TVP de las extremidades inferiores desarrollan síndrome posttrombótico e insuficiencia venosa crónica, afecciones de por vida caracterizadas por dolor, hinchazón, necrosis de la piel y ulceración.

Se ha informado que la calidad de vida se ve afectada negativamente hasta 4 meses después de la TVP, y para aquellos con síndrome posttrombótico, la calidad de vida en realidad disminuye aún más durante este período, con cambios similares a los observados en personas con enfermedad cardíaca crónica, patologías pulmonares o enfermedad artrítica. Además, los subconjuntos de pacientes con TEV requieren anticoagulación a largo plazo para prevenir coágulos adicionales, lo que también disminuye la calidad de vida y los coloca en un mayor riesgo de episodios adversos de sangrado.

#### 2.2.4.Carga económica (39)

El tromboembolismo venoso es complejo y se presenta tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, y aunque muchos casos se han atribuido a la hospitalización, aproximadamente dos tercios de los casos ocurren en pacientes ambulatorios.

Aunque faltan datos sobre el costo exacto atribuido al TEV, un análisis reciente de reclamos de atención médica estimó que el costo total anual de atención médica para TEV oscila entre \$ 7594 y \$ 16,644 por paciente.

Con estimaciones de 300,000–600,000 casos de incidentes por año, este costo equivale a un costo anual total de \$ 2 mil millones a \$ 10 mil millones atribuible a TEV.

#### 2.2.5. Síntomas de trombosis de vena profunda (40).

Los signos y síntomas de la TVP no son específicos y pueden ser causados por el coágulo en sí o pueden estar relacionados con otra afección. Es posible que se necesiten estudios de imágenes para diferenciar si hay un coágulo o si los signos y síntomas se deben a otra afección.

- **Trombosis venosa profunda:** los síntomas de TVP incluyen hinchazón, dolor, calor y sensibilidad al tacto y enrojecimiento en la pierna afectada.
- **Trombosis venosa superficial flebitis :** caracterizado por dolor, sensibilidad, flogosis en una vena debido a la inflamación, infección, y trombo. Más frecuente en la parte medial de las piernas. La ventaja

de estos trombos es que se alojan en plano subcutáneo y no pueden migrar hacia los pulmones y causar una EP.

Además, sospechar de tromboembolismo pulmonar (TEP) aguda sintomática en todo sintomático que describa disnea de novo, dolor torácico, síncope, empeoramiento de su disnea habitual o hipotensión sin una explicación alternativa, particularmente cuando las pruebas complementarias básicas (radiografía de tórax, electrocardiograma y análisis de gases arteriales) descartan otros diagnósticos diferenciales. La evaluación estandarizada, mediante reglas de predicción de la probabilidad clínica, clasifica a los pacientes en categorías con prevalencia de TEP distinta (el 10% para probabilidad baja, el 25% para probabilidad intermedia y >60% para probabilidad alta) y facilita la interpretación de las demás pruebas diagnósticas. La escala de Wells y la escala de Ginebra (Tabla 1) han sido las más ampliamente validadas. Por ello, se recomienda utilizar escalas clínicas validadas (Wells o Ginebra) como primera evaluación en la aproximación diagnóstica al paciente estable hemodinámicamente con sospecha de TEP (41).

Tabla 1

	Puntuación
<b>Escala de Wells</b>	
<i>Diagnóstico alternativo menos probable que la TEP</i>	3,0
<i>Síntomas o signos de TVP</i>	3,0
<i>Antecedentes de TEP o TVP</i>	1,5
<i>Inmovilización de al menos 3 días o cirugía en el último mes</i>	1,5
<i>Frecuencia cardíaca &gt; 100/min</i>	1,5
<i>Hemoptisis</i>	1,0
<i>Cáncer en tratamiento activo o paliativo en los últimos 6 meses</i>	1,0
<i>Para dímero D muy sensible</i> Baja probabilidad: < 2 puntos Intermedia probabilidad: 2-6 puntos Alta probabilidad: ≥ 6 puntos <i>Para dímero D menos sensible</i> TEP poco probable: ≤ 4 puntos TEP probable: > 4 puntos	
<b>Escala de Ginebra</b>	
<i>Edad &gt; 65 años</i>	1,0
<i>Antecedente de TVP o TEP</i>	3,0
<i>Cirugía con anestesia general o fractura ≤ un mes</i>	2,0
<i>Cáncer activo sólido o hematológico o curado ≤ un año</i>	2,0
<i>Dolor unilateral en EEII</i>	3,0
<i>Hemoptisis</i>	2,0
<i>Frecuencia cardíaca 75-94/min</i>	3,0
<i>Frecuencia cardíaca ≥ 95/min</i>	5,0
<i>Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral</i>	4,0
<i>Baja probabilidad: 0-3 puntos Intermedia probabilidad: 4-10 puntos Alta probabilidad: ≥ 11 puntos</i>	

#### 2.2.4. Diagnóstico (42)

##### Dímero D

El dímero D es un elemento de degradación del coágulo de fibrina polimerizada, que se dosa en sangre mediante técnicas inmunológicas cualitativas (látex) o cuantitativas (ELISA). Sus niveles se incrementan en pacientes con TVP reciente, aunque el diagnóstico diferencial incluye: cirugía mayor, traumatismos, embarazo y cáncer<sup>6-8</sup>. El dímero D es un marcador sensible, pero no específico de TVP y su valor real reside en un

resultado negativo que sugiere baja probabilidad de TVP (alto valor predictivo negativo >90%), por lo que se considera una prueba idónea para descartar TVP, pero en ninguna situación para confirmar el diagnóstico. La incorporación del dímero D al algoritmo diagnóstico simplifica el tratamiento de los pacientes con sospecha de TVP

### Ecografía-doppler color

La ecografía con compresión venosa constituye en la actualidad la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de TVP. La falta o ausencia de compresibilidad de un determinado segmento venoso es el criterio diagnóstico, si bien la adición de doppler modo color permite una identificación más precisa del segmento venoso trombosado. La detección de trombosis en venas proximales (desde femoral común a la vena poplítea) con ecografía muestra una sensibilidad del 97%, mientras que para las venas de la pantorrilla (muslo) se reduce al 73%. Teniendo en cuenta que en pacientes sintomáticos sólo un 20-30% se extenderán al territorio proximal, y que sólo 1-2% de los pacientes con ecografía negativa presentan trombosis tras un estudio seriado, no se hace aconsejable ni es coste-efectiva la realización de ecografías seriadas.

### **Algoritmo diagnóstico de TVP (42)**

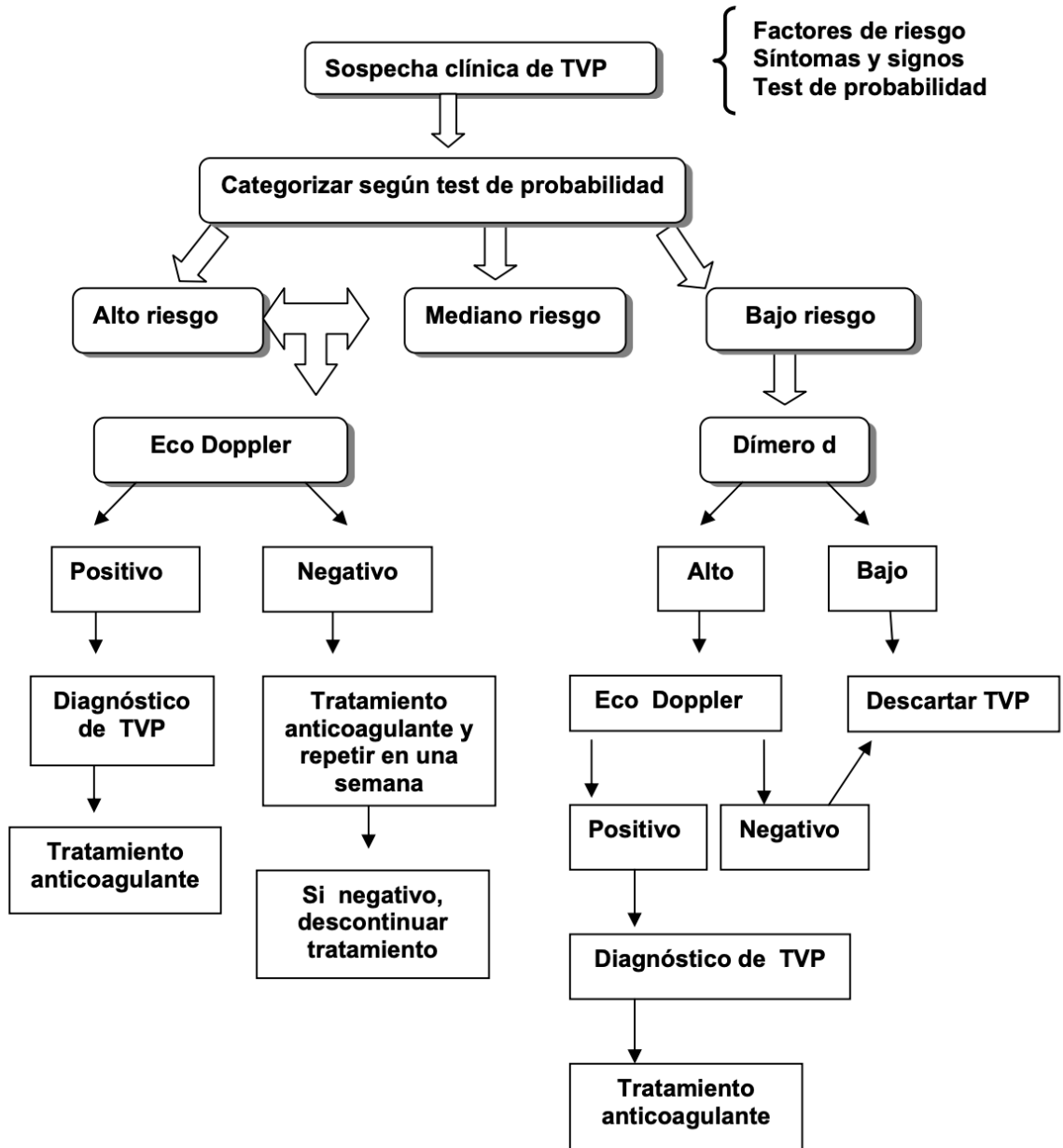
En los pacientes con síntomas sugestivos de TVP se debería determinar inicialmente la probabilidad clínica según el modelo de Wells. Para ello es importante un examen clínico y físico preciso y detallado. Tras la predicción

clínica se deber realizar determinación de dímero-D. Una puntuación clínica  $\geq 1$  y dímero-D negativo serían suficientes para excluir TVP, sin necesidad de realizar ecografía; sin embargo no debería emplearse únicamente el dímero-D para excluir TVP en un paciente con alta sospecha clínica<sup>5-7</sup>. El modelo de probabilidad clínica y el dímero-D tiene, además, la ventaja de definir la estrategia terapéutica en situaciones en que la ecografía selectiva no está disponible; así, los pacientes con sospecha clínica moderada o alta y dímero-D positivo pueden recibir una inyección subcutánea de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas y diferir la realización de la ecografía 12-24 horas, puesto que se ha demostrado que es una opción segura y eficaz, que proporciona protección adecuada; en aquellos pacientes cuyo riesgo de TVP es bajo de acuerdo con el modelo de probabilidad clínica y dímero-D negativo, se puede posponer la ecografía 12-24 horas sin necesidad de cobertura antitrombótica.

La utilidad del dímero-D sería escasa durante el embarazo y en pacientes hospitalizados a causa de infección, postoperatorio, etc, que suelen tener valores incrementado de dímero D y , por ello, sería innecesario realizar una prueba de imagen siempre que no exista la posibilidad diagnóstica de TVP. No obstante, lo ideal para el diagnóstico de TVP en pacientes sintomático es la valoración de la probabilidad clínica, dímero-D y ecografía venosa de extremidades. La ecografía sería, asimismo, la prueba de elección durante la gestación por ser segura.



Figura 1. Algoritmo a seguir cuando se dispone de medios de diagnóstico.



#### 2.2.5. Protocolo De Ecografia De Miembros Inferiores (26)(28)(43)(44)(45)(46)(15)

Para el estudio ecográfico del sistema venoso profundo se emplea la sonda o transductor lineal de alta frecuencia, ya que en los puntos críticos para la exploración, la región inguinal y el hueco poplíteo, el paquete vascular se dispone muy superficial.

Para la exploración del área inguinal, el paciente se deberá colocar en decúbito supino, con ligeras flexión y rotación externa de la cadera. En esta localización, de medial a lateral, discurren el nervio femoral, la arteria femoral común y la vena del mismo nombre. En un corte inmediatamente caudal, se observa la entrada del cayado de la safena interna en la vena femoral y, un poco más distal, la división de la arteria en femoral profunda (dirigida a la masa muscular del muslo) y superficial; la división de la vena femoral común en profunda y superficial es un poco más caudal. Los vasos femorales profundos desaparecen rápidamente de la visión ecográfica, por lo que en toda la cara interna del muslo solo serán visibles la vena (lateral) y la arteria femoral superficiales.

Para la exploración del hueco poplíteo, el paciente deberá permanecer en la misma posición, pero con la rodilla ligeramente flexionada. En este corte, transversal en la zona posterior de la rodilla, la vena poplíteo discurre más superficial que la arteria. A partir de este punto, el sistema venoso puede ir duplicado.

Dado que los trombos suelen localizarse en las bifurcaciones (cayado de la safena con femoral común, femoral profunda con superficial, tibiales y peroneas con la poplíteo), donde el flujo es más turbulento, la exploración de

estas zonas permitirá diagnosticar la mayoría de las TVP proximales, que son las de mayor riesgo embólico. Las trombosis distales (infrapoplíteas), de mayor dificultad diagnóstica, tienen un riesgo bajo de embolización, a no ser que progresen a zonas más proximales.

En condiciones normales, las venas se colapsan completamente al aplicar presión sobre ellas; por tanto, su colapsabilidad excluye la presencia de trombos en su interior. Por el contrario, la ausencia de compresibilidad cuando se aplica una presión con la sonda es el dato diagnóstico ecográfico fundamental de la TVP. Hay que ser cuidadosos a la hora de aplicar la compresión; en enfermos delgados, una presión excesiva podría hacer desaparecer las estructuras venosas, eliminando los referentes anatómicos. Por el contrario, en pacientes obesos es necesario presionar con mayor firmeza para conseguir el colapso total de las venas.

Aunque la falta de compresión permite por sí sola establecer el diagnóstico de TVP, la ausencia de flujo valorada mediante Doppler (pulsado, color) confirma la oclusión de la luz del vaso. Los trombos recientes suelen ser anecoicos, pero con el tiempo es posible observar material ecogénico en el interior de la vena trombosada.

El riesgo de que una TVP distal aislada se complique con embolismo pulmonar es muy bajo; pero el riesgo de que una TVP distal no diagnosticada y, por tanto, no tratada progrese a territorio proximal no es despreciable (20%). Por lo tanto, en un paciente con sospecha de TVP no confirmada ecográficamente, se aconseja repetir la ecografía en 7-10 días si persiste la

sospecha clínica, para descartar la posible progresión de una TVP distal no diagnosticada.

#### 2.2.6. Tratamiento (47)

El método más eficaz y económico para disminuir la carga de la TEV es prevenir la aparición de la TVP y la EP en pacientes de alto riesgo. No obstante, estos dos trastornos sí afectan a estos pacientes y, en ocasiones, se presentan espontáneamente. Es esencial realizar un diagnóstico y un tratamiento de la TVP tempranos para disminuir el riesgo de recurrencia, de EP potencialmente mortal y de otras complicaciones a largo plazo.

- Prevención del crecimiento y expansión del trombo
- Alivio sintomático
- Prevención de las recaídas

#### **Tratamiento trombolítico**

Los pacientes hemodinámicamente inestables con EP asociada a shock cardiogénico o hipotensión (EP de alto riesgo) tienen un alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria o de mortalidad en un plazo de 30 días. Para estos pacientes se recomienda el tratamiento trombolítico (también conocido como tratamiento fibrinolítico o de reperfusión), es decir, el uso de fármacos que degradan o disuelven los coágulos de sangre más rápidamente que los anticoagulantes.

La trombólisis:

- Generalmente se administra un activador tisular del plasminógeno (APt)

- Se aplica de manera sistemática o mediante infusión local por vía endovenosa.
- Se puede asociar a un alto riesgo de hemorragia grave (5-10 % de los pacientes) y, por lo tanto, se debe reservar para los pacientes de alto riesgo.

Las indicaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomiendan el tratamiento trombolítico de rescate para aquellos pacientes con un riesgo de riesgo de padecer EP medio o alto, que presentan un empeoramiento hemodinámico.

- De los resultados del estudio aleatorizado PEITHO se concluye que es recomendable evitar la trombólisis en pacientes hemodinámicamente estables con EP de riesgo medio debido al riesgo de sangrado, aunque según el estudio MOPETT la trombólisis a dosis bajas puede proporcionar un mejor equilibrio entre seguridad y eficacia.

### **Tratamiento anticoagulante**

Los pacientes con TVP o hemodinámicamente estables sin alto riesgo de EP suelen medicarse con anticoagulantes. La terapéutica tradicional es el uso de politerapia, es decir, una heparina u otro anticoagulante parenteral seguida de un AVK oral. Actualmente, los NACO han proporcionado una alternativa importante a los AVK y la ventaja es de administrar un único fármaco desde el inicio de la terapia farmacológica. Los países europeos, América del Norte y en otros lugares los medicamentos: apixaban, edoxaban,

rivaroxaban y dabigatran son de elección para el tratamiento de la TVP y trombosis pulmonar hemodinámicamente estable.

Los NACO se han estudiado en comparación con la terapéutica tradicional en múltiples estudios aleatorizados en fase III para el tratamiento de la TEV: EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE con rivaroxaban, RE-COVER y RE-COVER II con dabigatran, AMPLIFY con apixaban y Hokusai-VTE con edoxaban. En comparación con el tratamiento convencional (HBPM/AVK), los NACO:

- Resultaron igual de eficaces que los AVK a la hora de prevenir la trombosis venosa profunda recidivante y la mortalidad asociada con la TEV en todos los estudios.
- Tuvieron una incidencia similar o reducida para eventos hemorrágicos graves y no graves de interés clínico (criterios principales de valoración de la seguridad).

Dadas las variaciones en el diseño de las cohortes resulta difícil compararlos directamente. Por ello, por falta de comparaciones directas, no hay datos estadísticos explícitos que apoyen el uso de un NACO de elección.

### *Politerapia*

El tratamiento de la TEV suele iniciarse con un anticoagulante parenteral de acción rápida (HNF o, más frecuentemente, HBPM ) acompañado de un tratamiento con AVK ( warfarina o alguna cumarínico) para la prevención prolongada y a largo plazo de la recurrencia de TEV.

- Los AVK tienen un inicio de acción diferida, por lo que un fármaco parenteral de acción rápida debe infundirse/inyectarse durante un

mínimo de 5 días y hasta que el INR sea  $\geq 2$  durante al menos 24 horas.

- Inyectar la HBPM y el fondaparinux es una opción válida, aunque para algunos pacientes puede ser no válida (para aquellos pacientes con fobia a las agujas).
- Es importantes y necesario realizar un control frecuente y estricto de la coagulación, así como ajustar de la dosis durante todo el tratamiento con AVK para mantener el tratamiento dentro de un margen terapéutico estrecho (INR 2 -3).

Como alternativa a los AVK, dabigatran y edoxaban pueden administrarse como tratamiento de doble fármaco después de una anticoagulación parenteral de fase aguda durante un mínimo de 5 días. A diferencia de los AVK, no hay período de solapamiento ni necesidad de controlar periódicamente la coagulación.

Los anticoagulantes parenterales están asociados a eventos adversos particulares:

- La HNF y, en menor medida, la HBPM pueden dar lugar a una TIH; los pacientes con antecedentes de TIH deben recibir un anticoagulante alternativo (argatroban, lepirudina o danaparoid).
- Riesgo de osteoporosis cuando se administra heparina por un tiempo mayor de 1 mes.

*Monoterapia (terapia única)*

Rivaroxaban y apixaban pueden administrarse desde el inicio de la terapéutica en monoterapia, evitando así las complicaciones desagradables de un anticoagulante parenteral con un AVK. En la primera fase del tratamiento, hay un período de dosificación intensiva que aumenta el riesgo de que la TEV vuelva a aparecer, luego requiere un cambio de la dosis para la prevención secundaria a medio y largo plazo.

Existan cada vez más pruebas de la eficacia y la seguridad demostradas en los ensayos clínicos sobre la monoterapia en la práctica clínica real. Entre ellos: Dresden NOAC Registry y el estudio XALIA en fase IV con rivaroxaban.

#### *Recomendaciones de las sociedades científicas*

En el 2014, la ESC recomienda a los NACO como alternativa a la anticoagulación parenteral/con AVK para la fase aguda del tratamiento de la EP de riesgo bajo o medio y la prevención secundaria de la TEV. También se recomiendan apixaban, dabigatran y rivaroxaban como alternativas al repertorio convencional para pacientes que necesitan una anticoagulación prolongada (mayor de 3 meses).

Konstantinides et al. no recomienda la administración de rivaroxaban, dabigatran y edoxaban en pacientes con shock cardiogénico o hipotensión, ni para pacientes con insuficiencia renal grave ( Depuración Cr < 30 ml/min con rivaroxaban, dabigatran y edoxaban, y Depuración Cr < 25 ml/min con apixaban). Cuando se publicaron las recomendaciones y acuerdos de la ESC se estaba revisando la normativa acerca de edoxaban en el tratamiento de la



TEV; la reducción de la dosis recomendada se basa en la ficha técnica europea 2 v/d: dos veces al día; 1 v/d: una vez al día

La actualización de 2016 de las recomendaciones de la American College of Chest Physicians (ACCP) sobre el tratamiento de la TEV recomiendan:

- Los pacientes con TVP/EP pero sin cáncer deben recibir un NACO con preferencia a un AVK durante los primeros 3 meses de tratamiento.
- Los pacientes con TVP/EP y diagnóstico de cáncer documentado deben recibir HBPM con preferencia a un AVK o un NACO durante los primeros 3 meses.
- Los pacientes que necesitan tratamiento prolongado de más de 3 meses pueden continuar con su elección de tratamiento inicial.

#### *Riesgos y beneficios del tratamiento anticoagulante*

Los anticoagulantes son eficaces para el tratamiento de la TVP y la EP, pero podrían estar asociados a mayor riesgo de eventos hemorrágicos y, en otras ocasiones, a otros acontecimientos adversos. Valorar los riesgos y los beneficios para la administración y duración del tratamiento anticoagulante. Debido a que la anticoagulación a largo plazo aumenta el riesgo de hemorragia, de primera instancia se debe utilizar para pacientes con alta sospecha/riesgo de recurrencia de TEV o para subgrupos específicos de pacientes. Las recomendaciones del ACCP y de la ESC establecen reevaluar periódicamente la relación entre los riesgos y los beneficios de continuar con el tratamiento anticoagulante.

En el 2016, las recomendaciones del ACCP ofrecen información sobre la duración del tratamiento en función de si la TEV es provocada o no provocada:

- TEV provocada: se recomienda 3 meses.
- TEV no provocada:
  - Riesgo de hemorragia bajo o moderado: tratamiento prolongado
  - Riesgo de hemorragia alto: suspender el tratamiento al cabo de 3 meses
  - Pacientes con cáncer: tratamiento prolongado, independientemente del riesgo de hemorragia

#### *Otras alternativas/opciones terapéuticas*

- Uso de medias de compresión elásticas como complemento a la terapéutica farmacológica en pacientes con TVP. En particular, para la prevención del síndrome postrombótico (SPT).
- Cirugía.
- Filtros de vena cava.
- Trombectomía guiada por catéter o tratamiento trombolítico (para pacientes con TVP que ponga en riesgo la viabilidad de una extremidad, embolismo pulmonar asociada a shock cardiogénico o hipotensión).
- El AAS (aspirina) no es de elección para el tratamiento de emergencia de TVP y la EP, pero sí está indicado para la prevención secundaria

prolongada de la TEV después de completar un período inicial de tratamiento anticoagulante.

### **2.3 DEFINICIONES CONCEPTUALES**

- Trombosis: La trombosis es el término médico para la formación de un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo (48).
- Trombosis venosa profunda: formación de coágulo de sangre en una de las venas alojadas en los músculos. La trombosis venosa profunda generalmente ocurre a nivel de la pantorrilla (48).
- Trombo embolismo pulmonar: se produce cuando el trombo migra de la circulación venosa a la vasculatura pulmonar y se aloja en el sistema arterial pulmonar. La presentación clínica de la EP aguda varía desde asintomática y descubierta incidentalmente hasta EP masiva que causa la muerte inmediata(49).
- Ecografía duplex: Es un modo ecografico que utiliza dos componentes para evaluar la trombosis venosa profunda, la imagen en modo convencional (modo B) con compresión del transductor y evaluación Doppler, incluida la imagen Doppler de flujo de color y el análisis de forma de onda Doppler espectral. El modo duplex, la imagen en modo B se aplica mientras las venas de las extremidades inferiores se comprimen a lo largo de su extensión con un transductor para la presentación de un trombo intraluminal. Una vena no trombosada colapsara completamente a la

ecopresión. La ausencia de compresibilidad es el indicador más confiable de un trombo existente intraluminal (36).

- Ecografía doppler: es útil para examinar el flujo residual dentro de una sección venosa trombosada y para verificar la permeabilidad de los segmentos venosos que no son accesibles para la compresión. La forma de onda espectral Doppler pulsada en una vena normal de la extremidad inferior exhibe un patrón de flujo espontáneo y ondulante. Una alteración de este patrón de flujo podría incluir obstrucción proximal(36).
- Dímero D: marcador de formación de trombina y plasmina. De gran utilidad para establecer el valor predictivo negativo en la exclusión en sospecha de evento tromboembólico (50).
- Flebitis: se refiere a la presencia de inflamación dentro de una vena(51).

## **2.4 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS**

Los pacientes diagnosticados con trombosis venosa profunda en miembros inferiores en el servicio de emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins tienen factores asociados.

## **CAPÍTULO III: DISEÑO METODOLÓGICO**

### **3.1 DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **3.1.1 DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO**

El presente trabajo se enfoca como un estudio de diseño observacional, descriptivo, transversal.

Los datos obtenidos serán tabulados en la tabla de recolección de datos diseñada para evaluar las variables estudiadas.

Luego esta información se someterá a una evaluación estadística para variables cualitativas de tipo Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y así evaluar si existe una significación estadística.

Se utilizara como programa estadístico el software Epi Info versión libre.

#### **3.1.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

El presente estudio será *retrospectivo, transversal y descriptivo*.

- Retrospectivo porque se tomara los datos a partir de los informes de las historias clínicas.
- Transversal: porque se evalúa al paciente en un solo momento.
- Descriptivo: porque solo se recolectará la información, no habrá intervención por parte del investigador.

## **3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

### **3.2.1 POBLACIÓN**

Con el fin de evitar el sesgo de selección se considerara a todos los pacientes que presenten el diagnóstico de trombosis venosa profunda en miembros inferiores en emergencia durante todo el año 2017 (que cumplan los criterios de inclusión y exclusión), de esta manera los datos serán los más cercano a la realidad posible de la emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

#### **Criterios de selección:**

- **Criterios de inclusión**
  - ❖ Pacientes mayores de 15 años, atendidos en servicio de ecografía de emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
  - ❖ Pacientes que cuenten con diagnóstico definitivo como causa de la trombosis venosa profunda.
  
- **Criterios de exclusión**
  - ❖ Pacientes con cirugía previa de venas de miembros inferiores.
  - ❖ Pacientes que no toleren el examen ecográfico adecuado.
  - ❖ Pacientes que no cuenten con informe ecográfico con diagnóstico de trombosis venosa profunda realizado en la emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### **3.2.2 MUESTRA**

En el presente estudio no se realizara un muestreo ya que se evaluara a toda la poblacion de pacientes (de manera retrospectiva) que se les realizo una ecografia miembros inferiores durante el año 2017 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.



### 3.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE Y NATURALEZA	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
Trombosis venosa profunda diagnosticado por ecografía	Formación de un coágulo de sangre en el interior de un vaso sanguíneo	Ausencia de flujo intravascular al estudio doppler y vena no ecocompresible.	Cualitativa nominal	Independiente	Ausencia de flujo intravascular al estudio doppler y vena no ecocompresible.	0 = Ausencia de TVP 1 = Positivo para TVP
Sexo	Género orgánico	Género señalado en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	Sexo biológico al nacimiento	0 = femenino 1 = masculino
Cáncer	Proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células.	Resultado por anatomía patología de cáncer.	Cualitativa nominal	Independiente Cualitativa	Resultado positivo en la biopsia de las neoplasias estudiadas en el servicio de anatomía patológica del Hospital Rebagliati.	0=Cáncer de páncreas 1=Cáncer de próstata 2=Cáncer de Pulmón 3=Cáncer de colon 4=Cáncer de ovario 5=Cáncer de mama
Edad	Número de años del paciente al momento de la hospitalización	Número de años indicado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Numero de años consignada al momento de la realización de la ecografía de miembros inferiores.	Años cumplidos
Antecedente de trombosis venosa profunda	Evento anterior de trombosis venosa profunda	Registro previo de trombosis venosa profunda	Cualitativa nominal	Independiente Cualitativa	Número de veces que fue diagnosticado de TVP y que este consignado en la historia clínica.	1= 1 evento de trombosis previo 2 = 2 eventos de trombosis previo 3 = 3 eventos de trombosis previo 4= >4 eventos de trombosis previo

Trauma reciente	Lesión física producida por evento de alta energía.	Lesión traumática que impida la movilización	Cualitativa nominal	Independiente Cualitativa	Gravedad del evento traumático.	1 = contusión focal 2 = policontuso 3 = politraumatizado
Postración	Persona que requiere de apoyo, guía y supervisión total en actividades domésticas	Paciente que requiere de apoyo, guía y supervisión total durante su hospitalización.	Cualitativa nominal	Independiente Cualitativa	Inmovilización en cama por más de un mes.	1 = 1mes de postración 2 = 2meses de postración 3 = 3meses de postración 4 = 4 o más de postración
Varices de miembros inferiores	Dilataciones venosas que se caracterizan por la incapacidad de establecer un retorno eficaz de la sangre al corazón	Signos ecográficos de insuficiencia venosa a través de evaluación doppler.	Cualitativa nominal	Independiente Cualitativa	Venas dilatadas y con signos de insuficiencia a las maniobras ecográficas.	0 = ausencia de varices 1 = insuficiencia venosa leve 2 = insuficiencia venosa moderada 3 = insuficiencia venosa severa
Uso de anticonceptivos orales (ACO)	Píldora que se usa para prevenir el embarazo. Contiene hormonas que impiden que los óvulos salgan de los ovarios.	Consumo de píldoras reportada en los antecedentes de la historia clínica	Cualitativa nominal	Independiente Cualitativa	Consumo diario de píldoras anticonceptivas como método de planificación familiar.	0 = no consumo de ACO. 1 = consumo de ACO.
Embarazo	Estado de la mujer gestante.	Mujer con diagnóstico clínico o complementario de gestación.	Cualitativa nominal	Independiente Cualitativa	Mujer con diagnóstico clínico o complementario de gestación.	0 = Ausencia de embarazo 1 = diagnóstico de embarazo
Sobrepeso y/o obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa.	Índice de masa corporal (IMC) incrementado.			Índice de masa corporal (IMC) mayor de 25.	IMC>25 = Sobrepeso IMC>30 = Obesidad

### **3.4 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Previa aprobación del comité de ética de este proyecto de investigación se procederá a recolectar los datos de interés. En base a la bibliografía recolectada y en correlación la operacionalización de las variables se elaboró la ficha de recolección de datos con las variables de interés.

#### **3.4.1 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se utilizara una tabla diseñada en Microsoft Excel para una rápida y ágil recolección de datos de las historias clínicas (Anexo 1).

### **3.5 FUENTES DE INFORMACIÓN**

Se obtendrán los datos a partir de las historias clínicas que estén disponibles en el archivo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### **3.6 TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN CODIFICACIÓN**

La confidencialidad de los pacientes evaluados estará completamente asegurada, cada paciente que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión recibirá un código numérico diseñado para este estudio.

Además para facilitar el análisis de las variables, se codificaran cada una de las opciones cualitativas o cuantitativas de las variables. Los cuales están descritos en la tabla de operacionalización de la variable.

### **3.7 ASPECTOS ÉTICOS**

Se respetará la confidencialidad de la información de los pacientes participantes en el estudio, cumpliendo los Principios Bioéticos de Helsinki.

No existe conflictos de interes en la realización de esta investigación.

Además, se contará con la evaluación y aprobación del comité de ética del Hospital Rebagliati.

## **CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA**

### **4.1 RECURSOS**

#### **4.1.1 HUMANOS**

El proyecto será realizado por el autor José Figueroa Rivera residente de radiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Durante las guardias en el servicio de emergencia del Hospital Rebagliati se obtendra la información.

#### **4.1.2 ECONÓMICOS**

Para la realización de este proyecto se utilizara los siguientes materiales los cuales están en cotizados asi:

- Bienes materiales: papel bond A4, material de escritorio. Costo aproximado a la fecha: S/.150
- Pago a la oficina de docencia e investigación por derechos de investigación. Costo aproximado a la fecha: S/.100
- Software Epi Info versión libre. S/.0.00

Inversión total, Costo aproximado a la fecha: S/.250.00

#### **4.1.3 FÍSICOS**

Se contara con los siguientes materiales:

- Hojas de evaluación tabulada en Microsoft Excel .
- Computadora portátil, con programas de análisis de datos.
- Impresora.

## 4.2 CRONOGRAMA

Actividad	Agosto 2019	Setiembre 2019	Octubre 2019	Noviembre 2019	Diciembre 2019	Enero 2020	Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020	Junio 2020
Revisión Bibliografía	X	X	X								
Elaboración y aprobación del protocolo		X	X								
Entrenamiento de los investigadores		X	X	X							
Recolección de datos			X	X	X	X	X	X			
Operacionalización de datos									X		
Presentación de informe para aprobación										X	
Informe final y publicación											X

## 4.3 PRESUPUESTO

Todo el gasto de este proyecto de tesis será asumido por el autor de esta tesis.

## CAPÍTULO V: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* agosto de 2015;12(8):464-74.
2. Heit JA, Ashrani A, Crusan DJ, McBane RD, Petterson TM, Bailey KR. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 26 de 2017;117(2):390-400.
3. Petterson TM, Smith CY, Emerson JA, Bailey KR, Ashrani AA, Heit JA, et al. Venous Thromboembolism (VTE) Incidence and VTE-Associated Survival among Olmsted County Residents of Local Nursing Homes. *Thromb Haemost.* julio de 2018;118(7):1316-28.
4. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.* diciembre de 2017;7(Suppl 3):S276-84.
5. Bauld RA, Patterson C, Naylor J, Rooms M, Bell D. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the military patient. *J R Army Med Corps.* septiembre de 2015;161(3):288-95.
6. Ceresetto JM. Venous thromboembolism in Latin America: a review and guide to diagnosis and treatment for primary care. *Clinics.* enero de 2016;71(1):36-46.
7. Kopcke D, Harryman O, Benbow EW, Hay C, Chalmers N. Mortality from pulmonary embolism is decreasing in hospital patients. *J R Soc Med.* agosto de 2011;104(8):327-31.
8. Del Principe MI, Del Principe D, Venditti A. Thrombosis in adult patients with acute leukemia. *Curr Opin Oncol.* noviembre de 2017;29(6):448-54.
9. Wang X, Zhou Y-C, Zhu W-D, Sun Y, Fu P, Lei D-Q, et al. The risk of postoperative hemorrhage and efficacy of heparin for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism in adult patients undergoing neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 2017;65(8):1136-46.
10. Bustillo Santandreu M de J, López González D, Feito Castex T, García Seco F, Álvarez López Y. Trombosis venosa profunda en adultos mayores con cáncer. *Rev Cuba Angiol Cir Vasc.* junio de 2015;16(1):9-20.
11. Chudej J, Plameňová I, Hudeček J. [Thrombophilia in pregnancy]. *Ceska Gynekol.* diciembre de 2015;80(6):421-5.
12. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust.* 2019;210(11):516-24.
13. Siragusa S, Anastasio R, Porta C, Falaschi F, Pirrelli S, Palmieri P, et al. Deferment of objective assessment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism without increased risk of thrombosis: a practical approach based on the pretest clinical model, D-dimer testing, and the use of low-molecular-weight heparins. *Arch Intern Med.* 13 de diciembre de 2004;164(22):2477-82.
14. Lee JH, Lee SH, Yun SJ. Comparison of 2-point and 3-point point-of-care ultrasound techniques for deep vein thrombosis at the emergency department: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* mayo de 2019;98(22):e15791.
15. Diagnostico por ecografia Doppler | ISBN 978-612-45032-7-6 - Libro [Internet]. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://isbn.cloud/9786124503276/diagnostico-por-ecografia-doppler/>
16. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, et al. Acute

pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J* [Internet]. 12 de mayo de 2016 [citado 16 de junio de 2020]; Disponible en:

<https://erj.ersjournals.com/content/early/2016/05/12/13993003.00024-2016>

17. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*. 31 de 2019;133(5):425-35.
18. Castejón B, Morillo R, Barrios D, Nieto R, Jaureguizar A, Portillo AK, et al. Significado pronóstico de la trombosis venosa profunda asintomática en pacientes con tromboembolia de pulmón aguda sintomática. *Angiología*. 1 de julio de 2016;68(4):298-303.
19. Hull RD, Pineo GF, Raskob GE. The economic impact of treating deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparin: outcome of therapy and health economy aspects. *Haemostasis*. 1998;28 Suppl 3:8-16.
20. Gagne PJ, Tahara RW, Fastabend CP, Dzieciuchowicz L, Marston W, Vedantham S, et al. Venography versus intravascular ultrasound for diagnosing and treating iliofemoral vein obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(5):678-87.
21. Scherer AG, White IK, Shaikh KA, Smith JL, Ackerman LL, Fulkerson DH. Risk of deep venous thrombosis in elective neurosurgical procedures: a prospective, Doppler ultrasound-based study in children 12 years of age or younger. *J Neurosurg Pediatr*. julio de 2017;20(1):71-6.
22. Prandoni P, Vedovetto V, Ciammaichella M, Bucherini E, Corradini S, Enea I, et al. Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res*. junio de 2017;154:35-41.
23. Zwicker JJ, Schlechter BL, Stopa JD, Liebman HA, Aggarwal A, Puligandla M, et al. Targeting protein disulfide isomerase with the flavonoid isoquercetin to improve hypercoagulability in advanced cancer. *JCI Insight*. 21 de 2019;4(4).
24. Lobastov K, Schastlivtsev I, Barinov V. Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction Together with Rivaroxaban Improves Clinical and Ultrasound Outcomes in Femoropopliteal Venous Thrombosis: Results of a Pilot Clinical Trial. *Adv Ther*. 2019;36(1):72-85.
25. Khorana AA, Francis CW, Kuderer NM, Carrier M, Ortel TL, Wun T, et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res*. marzo de 2017;151:89-95.
26. Needleman Laurence, Cronan John J., Lilly Michael P., Merli Geno J., Adhikari Srikar, Hertzberg Barbara S., et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis. *Circulation*. 3 de abril de 2018;137(14):1505-15.
27. Tambunan KL, Kurnianda J, Suharti C, Wardhani SO, Sukrisman L, Soetandyo N, et al. IDENTIA Registry: Incidence of Deep Vein Thrombosis in Medically Ill Subjects at High Risk in Indonesia: A Prospective Study. *Acta Medica Indones*. enero de 2020;52(1):14-24.
28. Silveira PC, Ip IK, Goldhaber SZ, Piazza G, Benson CB, Khorasani R. Performance of Wells Score for Deep Vein Thrombosis in the Inpatient Setting. *JAMA Intern Med*. julio de 2015;175(7):1112-7.
29. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 10 de abril de 2020;
30. Wainwright TW, Burgess LC, Middleton RG. A Single-Centre Feasibility



Randomised Controlled Trial Comparing the Incidence of Asymptomatic and Symptomatic Deep Vein Thrombosis Between a Neuromuscular Electrostimulation Device and Thromboembolism Deterrent Stockings in Post-Operative Patients Recovering From Elective Total Hip Replacement Surgery. *Surg Technol Int.* 6 de abril de 2020;36.

31. Dennis M, Sandercock P, Graham C, Forbes J, CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Smith J. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. *Health Technol Assess Winch Engl.* septiembre de 2015;19(76):1-90.

32. Song KY, Yoo HM, Kim EY, Kim J-I, Yim HW, Jeon HM, et al. Optimal prophylactic method of venous thromboembolism for gastrectomy in Korean patients: an interim analysis of prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol.* diciembre de 2014;21(13):4232-8.

33. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, Boncompagni M, Camporese G, Balzarotti R, et al. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg.* abril de 2014;259(4):665-9.

34. Horner D, Hogg K, Body R, Nash MJ, Baglin T, Mackway-Jones K. The anticoagulation of calf thrombosis (ACT) project: results from the randomized controlled external pilot trial. *Chest.* diciembre de 2014;146(6):1468-77.

35. Lawati KA, Aljazeera J, Bates SM, Chan W-S, Wit KD. Ability of a single negative ultrasound to rule out deep vein thrombosis in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):373-80.

36. Adam A, Yousef M, Wahab BA, Abukonna A, Mahmoud MZ. Duplex ultrasound for evaluation of deep venous blood flow in fractured lower extremities. *Pol J Radiol.* 4 de febrero de 2018;83:e47-53.

37. Elsevier. Coagulación sanguínea: proceso y factores más importantes [Internet]. Elsevier Connect. [citado 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/coagulacion-sanguinea-proceso-y-factores-mas-importantes>

38. Giménez Serrano S. Trombosis. Clínica y farmacoterapia. *Farm Prof.* 1 de mayo de 2003;17(5):54-65.

39. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous Thromboembolism: A Public Health Concern. *Am J Prev Med.* 1 de abril de 2010;38(4):S495-501.

40. Educación del paciente: trombosis venosa profunda (TVP) (más allá de lo básico) - UpToDate [Internet]. [citado 8 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/deep-vein-thrombosis-dvt-beyond-the-basics>

41. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 1 de diciembre de 2013;49(12):534-47.

42. Fernández J, Gaona E, García-Muñoz R, Rodríguez P, Lecumberri R. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Rev Med Vol 51 N° 1 2007 Pags 13-17.* 1 de enero de 2007;51.

43. Trombosis venosa profunda (AMF 2018) Ecografía clínica [Internet]. 2018 [citado 20 de abril de 2020]. Disponible en: [https://amf-semfyc.com/web/article\\_ver.php?id=2311](https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2311)

44. Frías Vargas M, García Vallejo O, Vázquez Gómez N, Rial Horcajo R, Carrasco

Carrasco E, Moñux Ducaj G, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y Capítulo Español de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar: trombosis venosa superficial de miembros inferiores en Atención Primaria. Med Fam SEMERGEN. 1 de abril de 2019;45(3):187-96.

45. Ecografía Doppler Venosa de Extremidades · SOCHRADI [Internet]. SOCHRADI. [citado 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.sochradi.cl/informacion-a-pacientes/radiologia-intervencional-vascular/ecografia-doppler-venosa-extremidades/>

46. DVT de pierna normal - Ultrasonido pediátrico [Internet]. [citado 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ultrasoundpaedia.com/normal-dvt-leg/#eye%20protocol>

47. Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar [Internet]. [citado 8 de julio de 2020]. Disponible en:

<https://www.thrombosisadviser.com/tratamiento-de-la-trombosis-venosa/>

48. Biotecnológica CN de I, Pike BN de M de EU 8600 R, MD B, Uu 20894 Ee. Deep vein thrombosis (DVT): Overview [Internet]. InformedHealth.org [Internet]. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2017 [citado 8 de julio de 2020].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425364/>

49. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. Semin Interv Radiol. junio de 2018;35(2):92-8.

50. Rosa-Jiménez F, Rosa-Jiménez A, Lozano-Rodríguez A, Santoro-Martínez MDC, Duro-López MDC, Carreras-Álvarez de Cienfuegos A. [Usefulness of clinical prediction rules for ruling out deep vein thrombosis in a hospital emergency department]. Emerg Rev Soc Espanola Med Emerg. diciembre de 2015;27(6):375-8.

51. Chang WP, Peng YX. Occurrence of Phlebitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Nurs Res. junio de 2018;67(3):252-60.

