

PLAN FUNCIONAL UNIDAD DE ENFERMEDAD TROMBEMBÓLICA VENOSA

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es una importante enfermedad tanto por su magnitud epidemiológica, como por su gravedad y sus costes económicos. Su frecuencia está aumentando por la creciente exposición a los factores de riesgo. Sin embargo, paralelamente, también están mejorando las condiciones asistenciales ya sean de detección (% de pacientes diagnosticados) como de profilaxis primaria, de tratamiento y de seguimiento de los pacientes. Actualmente existen necesidades de mejoras en algunos aspectos como son los que se refieren a la necesidad de protocolos de asistencia, la ineludible coordinación entre especialistas o el incremento en las dotaciones de recursos económicos para la investigación. Todas estas actuaciones mejorarán el pronóstico, disminuyendo de esta forma su mortalidad, sus secuelas y su impacto socio-sanitario.

La ETV puede afectar a cualquier enfermo de cualquier especialidad. Por esos motivos la necesidad de una Unidad de ETV en cada hospital es indiscutible. Dicha Unidad debe dar respuesta a las demandas sobre tratamiento, diagnóstico y profilaxis de estos enfermos, independientemente de donde estén ingresados o en que consulta sean atendidos. El carácter multidisciplinar es innato, dada la gran variabilidad de los pacientes y la necesidad de dar una respuesta individualizada en cada caso. A menudo la toma de decisiones sobre la actitud a seguir va a depender de varios expertos.

Las columnas sobre las que se va a sustentar esa Unidad serán Medicina Interna, Neumología, Hematología y Radiología Vasculard. Además, UCI y Cirugía Cardiovascular tiene un protagonismo propio, sobre todo en los casos más graves o con requerimientos de tratamiento más sofisticados cuando hayan fracasado los tratamientos clásicos.

En nuestro hospital llevamos ya algunos años funcionando como una Unidad de ETV, consensuando entre nosotros los procedimientos, los tratamientos y los protocolos

de profilaxis. Sin embargo, la necesidad de consolidar esta Unidad desde punto de vista administrativo funcional e institucional es evidente.

Actualmente el enfermo con ETV ingresa en nuestra Sección de Medicina Interna, en la planta de Neumología o en la UCI dependiendo de la forma de presentación de la ETV (TVP en MI y TEP en Neumología) y de su gravedad. Pero, a menudo, los Neumólogos e Internistas nos unimos para la toma de la mejor decisión.

Además, la Sección de Alta Complejidad atiende a la ETV ambulatoria en dos consultas monográficas (Dr. Juan Criado y Dra. Ana Isabel Jiménez), independientemente de su forma de presentación. En estas consultas recibimos enfermos de Oncología, Ginecología, Cirugía, Neurocirugía, Traumatología y del área de Urgencias.

El objetivo de la Unidad de ETV es mejorar el manejo del diagnóstico tratamiento y profilaxis de la ETV en todas las especialidades. Ejemplo de este objetivo han sido las colaboraciones con el Servicio de Neurocirugía para la implantación del protocolo de profilaxis de la ETV con medios físicos, con el Servicio de Radiología para la realización del protocolo de implantación de filtros de cava retirables o con el Servicio de Hematología en el desarrollo del protocolo para el estudio de las trombofilias.

La unidad de ETV tendrá como funciones las siguientes tareas:

- Atención a estos pacientes.
- Ser referencia en el manejo y control de los mismos.
- Coordinar las acciones con otras especialidades.
- Servir de consultores para estos procesos.
- Organizar la formación continuada.
- Establecer las líneas y proyectos de investigación.

Además, la Unidad de ETV tiene como otro objetivo primordial impartir la docencia sobre la misma, consiguiendo que los Médicos en Formación adquieran los conocimientos y las destrezas necesarias para manejarla con seguridad.

OBJETIVOS ALCANZADOS EN LOS ÚLTIMOS 4 AÑOS

1: IMPLANTACION DEL PROTOCOLO PARA MANEJO INTEGRAL DEL EMBOLISMO PULMONAR:

EL Tromboembolismo pulmonar es la tercera causa de muerte cardiovascular, tras el IAM y el ACVA. Su mortalidad global es mayor que la suma de las muertes ocasionadas por el VIH, el cáncer de mama y los accidentes de tráfico. En una enfermedad que tiene un tratamiento eficaz, y si éste no se aplica adecuadamente puede conllevar un desenlace fatal o secuelas graves para el resto de la vida como la hipertensión pulmonar crónica. La implantación de este protocolo ha permitido el manejo adecuado de la embolia de pulmón tanto en el Servicio de Urgencias como en las plantas de hospitalización. Está consensuado entre los Servicios de Neumología, Medicina Interna, Urgencias, UCI y Radiología Vascul ar y facilita clasificar adecuadamente el TEP según su severidad y aplicar el tratamiento más conveniente según la misma.

La puesta en marcha del Protocolo TEP nos ayuda a la mejor identificación del TEP submasivo. Estos casos de TEP submasivo requieren observación en UCI al menos durante las primeras horas, según todas las guías, y es en ellos donde la actitud terapéutica puede ser más controvertida. Por tanto, esta herramienta es de gran utilidad para su identificación y un consenso en el manejo general, aunque la actitud terapéutica debe ser individualizada en cada caso.

El protocolo de puede consultar en el **Anexo I**

2- ELABORACIÓN Y PUESTA EN MARCHA DEL PROTOCOLO CONSENSUADO CON GINECOLOGÍA SOBRE AL PROFILAXIS DE LA ETV EN LA MUJER GESTANTE:

Este protocolo se ha sido elaborado por las Dras.

- Dra. Joaquina Gimeno Gimeno, FEA Obstetricia y Ginecología, HURS. Consulta de Alto Riesgo Obstétrico.
- Dra. Celia María Vendrell Aranda, Residente de IV año Obstetricia y Ginecología, HURS.
- Dra. María Sánchez del Solar, Residente de III año, Obstetricia y Ginecología, HURS.
- Dra. María Dolores Torres Miranda, Residente de II año, Obstetricia y Ginecología, HURS.
- Dra. Marina Ceballos-Zúñiga Márquez, Residente de I año, Obstetricia y Ginecología, HURS.
- Dr. Juan Criado García. Unidad de Medicina Interna y responsable de la Unidad de Trombosis del HURS .

La elaboración de este protocolo sido una labor conjunta muy gratificante. Su aplicación va a permitir a los Obstetras realizar la valoración del riesgo de ETV de las mujeres gestantes y aplicar las medidas de profilaxis adecuadas a cada caso. Además, hemos puesto en marcha una vía para la evaluación conjunta de aquellos casos en los que existan dudas sobre la actuación a seguir, con objeto de una toma de decisiones consensuada.

Se puede consultar el protocolo en el **Anexo II** de este plan funcional.

3.- ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE MANEJO DE LA TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL Y SU IMPLANTACIÓN EN EL ÁREA DE URGENCIAS:

La trombosis venosa superficial (TVS) afecta a las venas del denominado sistema venoso superficial y, a menudo, ha sido minusvalorada en cuanto a sus posibles complicaciones. Hoy día sabemos que, dependiendo de su extensión y de su localización, una TVS puede conllevar progresión al sistema venoso profundo e incluso desencadenar una embolia de pulmón. Por tanto, es absolutamente imprescindible la identificación de estos parámetros y el manejo adecuado según los mismos. Con objeto de facilitar el abordaje de la TVS en el área de Urgencia hemos elaborado un protocolo de manejo que, a su vez, ha sido consensuado con el Servicio de Radiología.

El protocolo se puede consultar en el **Anexo III**.

4.- PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO DE LA ETV EN LA MUJER EMBARAZADA:

El principal problema diagnóstico de la ETV en el embarazo radica en que los síntomas y signos que ocasiona en una gestante pueden, perfectamente, ser achacados al propio embarazo. El retraso en identificar una enfermedad tromboembólica en una gestante coloca a la enferma en una situación de riesgo para su vida. Debido a esto, en todas las mujeres con síntomas y signos sugestivos de ETV deben ser sometidas a pruebas objetivas para descartar o confirmar esta enfermedad. En el caso de la mujer embarazada algunas de estas técnicas de exploración radiológicas pueden tener repercusiones a largo plazo para el feto y para la propia mujer, que aún no han sido suficientemente analizadas. Por tanto, es imprescindible el manejo de un protocolo de diagnóstico que homogenice el uso de las técnicas radiológicas y facilite la toma de decisiones. Para ello hemos elaborado e implantado un protocolo de Diagnóstico de la ETV en la Mujer Gestante.

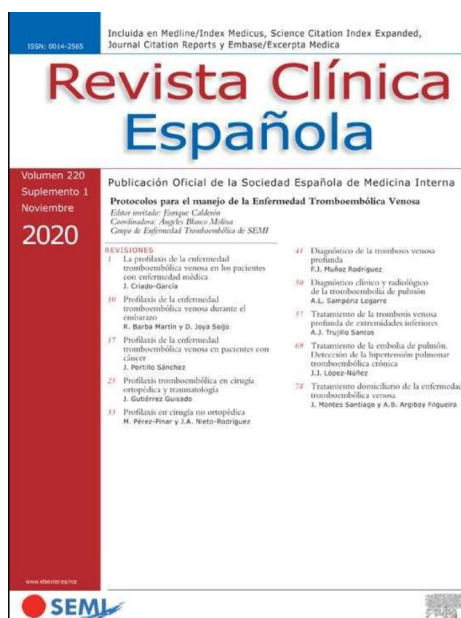
Dicho protocolo se puede consulta en **Anexo IV**.

5.- MANUAL DE PROTOCOLOS PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA:

Como miembros del Grupo de Tromboembolismo de la Sociedad Española de Medicina Interna hemos puesto en marcha este Manual de protocolos de manejo de la ETV, con objeto de facilitar su profilaxis, el diagnóstico y su manejo a los facultativos que no están familiarizados con esta enfermedad.

Se pueden consultar en:

<https://www.revclinesp.es/es-vol-220-num-s1-sumario-S0014256520X00105>



6.- MANEJO DE LA ETV ASOCIADA AL COVID.

Los pacientes con Coronavirus tienen mayor riesgo de desarrollar una ETV que los enfermos con otros procesos infecciosos o enfermedades inflamatorias, debido al proceso de micro y macrotrombosis. Sin embargo, el uso de anticoagulación en estos escenarios es controvertido. Hemos desarrollado un proyecto en el que usando la metodología DELPHI, un grupo de expertos responden a una serie de preguntas PICO

relacionadas con el tratamiento anticoagulante en enfermos con Covid-19, con el objetivo de consensuar de forma multidisciplinar las respuestas a esas cuestiones.

Este proyecto se puede consultar en <https://doi.org/10.3390/v13112128> y en **Anexo V**.

7.- CURSO PRÁCTICO MULTIDISCIPLINAR DE PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE MÉDICO:

Durante este último cuatrienio hemos seguido celebrando el Curso sobre Profilaxis de la ETV dirigido a los Residentes de las distintas especialidades médicas. El objeto de este curso es dar a conocer en profundidad la prevención de esta enfermedad a los médicos en formación, que necesariamente han de realizar la profilaxis de la misma, así como su diagnóstico y tratamiento.

Solo tuvimos que suspenderlo en el año 2020, debido a la pandemia de Coronavirus.

Consultar programa del curso en **Anexo VI**.

8. ELABORACIÓN DEL PLAN DE FORMACIÓN EN ETV PARA LOS RESIDENTES DE MEDICINA INTERNA:

Conscientes de que la formación en ETV es primordial para el Residente de Medicina Interna, hemos elaborado un plan de formación para los mismos, que se detalla a continuación:

Rotación Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa

Objetivos docentes de la rotación

- 1 sesión temática al final de la rotación.

- Manejo del paciente con ETV hospitalizado:
 - Estratificación del riesgo del paciente con TEP.

- Tratamiento anticoagulante durante el ingreso (ajuste de dosis, elección del tratamiento anticoagulante más adecuado, manejo de nuevos anticoagulantes)
- Indicaciones de retirada precoz de trombo en TEP (fibrinólisis, trombectomía)
- Indicaciones de colocación de filtro de vena cava inferior
- Indicaciones de tratamiento con trombectomía farmacomecánica en TVP
- Estudio complementario del paciente con ETV hospitalizado (protocolo de pruebas complementarias al ingreso, pruebas específicas, búsqueda de neoplasia oculta, etc.)
- Manejo del paciente con situaciones especiales: trombosis venosa de localización inusual (portal, subclavia, miembros superiores, etc.), trombosis intracavitaria, síndrome antifosfolípido, etc.

- Manejo del paciente con ETV en asistencia ambulatoria (consultas):

- Conocer los criterios de ingreso / asistencia ambulatoria de pacientes con TVP.
- Conocer las indicaciones de duración del tratamiento anticoagulante en cada caso.
- Conocer las principales escalas de riesgo de sangrado.
- Indicaciones del estudio de trombofilia.
- Estudio complementario del paciente con ETV ambulatorio (protocolo de pruebas complementarias, pruebas específicas, búsqueda de neoplasia oculta, etc.)
- Valor del estudio de trombofilia en la duración del tratamiento anticoagulante.
- Evaluación del síndrome posttrombótico.
- Estrategias de tratamiento extendido (>3 meses) en pacientes con ETV.
- Manejo del paciente con situaciones especiales: TVP de miembros superiores y otras trombosis de localización inusual (yugular, portal, etc.), síndrome de May-Thurner, etc.
- Identificación de la Hipertensión Pulmonar tromboembólica crónica y su manejo

Objetivos asistenciales de la rotación

- Atención en consulta permanente
- Consulta de Atención Precoz a ETV
- Atención en hospitalización (Unidad ETV)
- Interconsultas ETV

9.- ELABORACIÓN Y PUESTA EN MARCHA DEL PROGRAMA DE ACREDITACIÓN DE LAS UNIDADES DE ETV DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

Desde hace muchos años, grupos de Internistas se dedican con especial interés a la resolución de los problemas de enfermos con trombosis venosas o embolias de pulmón, no solo de aquellos ingresados a su cargo, sino que también son especialmente importantes en el manejo de la ETV que afecta a pacientes de otras especialidades. Además, se encargan de la puesta en marcha y coordinación de los programas de prevención de la ETV en las especialidades no médicas. Estos Internistas frecuentemente coordinan grupos multidisciplinares que engloban la actividad de diferentes especialidades como Neumología, Hematología, Radiología Vasculard, Cirugía Vasculard, Cuidados Intensivos, etc.

En muchas ocasiones funcionan como una Unidad virtual, consensuando entre ellos los procedimientos, los tratamientos y los protocolos de profilaxis. Sin embargo, la necesidad de consolidar estos grupos como Unidades reales desde punto de vista administrativo, funcional e institucional es evidente. El programa de acreditación elaborado supone el reconocimiento y el empuje necesarios por parte de nuestra Sociedad de Medicina Interna para la mayor visibilidad de nuestra actividad centrada en la ETV.

Consultar programa de Acreditación de Unidades de ETV, Certificado de Acreditación de la Unidad de ETV del Hospital Reina Sofía y tabla con la Unidades acreditadas en **Anexo VII**.

10. PROYECTOS A REALIZAR EN LOS PRÓXIMOS DOS AÑOS (2024-2026)

A.- CREACIÓN DEL COMITÉ MULTIDISCIPLINAR DE MANEJO DE LA ETV

La ETV es una enfermedad global, crónica y multidisciplinar. Su manejo precisa valoración desde múltiples especialidades y esta colaboración y trabajo debe hacerse de manera oficial. Por este motivo pondremos en marcha el “Comité de ETV del HURS” en el que participarán, en un primer momento, las siguientes especialidades: Medicina Interna (coordinación), Neumología, Radiología, Hematología, Ginecología y Obstetricia, UCI, Urgencias. El objetivo es protocolizar el manejo de las manifestaciones más frecuentes de la ETV pero también llegar a consenso en aquellos casos complejos en los que resulta fundamental la opinión y experiencia de todas las especialidades involucradas.

B.- PROYECTO DIRIGIDO A MEJORAR EL MANEJO DE LA ETV EN LA MUJER

1. ESTUDIO SOBRE LA DIFERENCIA DE MANEJO DE LA ETV EN LOS DISTINTOS SEXOS:

En estudios previos del registro RIETE (Blanco-Molina A et al. Sex differences in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Oct;93(17):309-317) hemos detectado como existen una serie de diferencias según el sexo del paciente tanto en la presentación clínica de la ETV como en las enfermedades concomitantes, el tipo de tratamiento y los eventos durante el tratamiento anticoagulante. Aunque los adultos mayores, de 65 años o más, constituyen el grupo más grande de pacientes con TEP y son más susceptibles a los eventos adversos de la embolia de pulmón (EP), las diferencias de sexo en la presentación de EP, los factores de riesgo y los resultados siguen sin ser analizados específicamente. Para abordar las lagunas en esta área vamos a colaborar en la realización del estudio SERIUOS-PE que analizará las diferencias de sexo en la presentación, los factores de riesgo, las terapias farmacológicas e intervencionistas y los resultados de las mismas en los pacientes ancianos con embolia de pulmón.

Para ello se utilizarán dos grandes fuentes de datos. Por un lado, se usará el registro RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica) mediante el cual se evaluarán las diferencias de sexo en la presentación de EP, los factores de riesgo, las

comorbilidades, las terapias farmacológicas e intervencionistas, así como los resultados a los 30 días y al año (incluidos TEV recurrente, hemorragia mayor y mortalidad por todas las causas). La segunda fuente de datos será la obtenida de los beneficiarios de pago por servicio de Medicare de EE. UU, con la que se obtendrá información sobre las diferencias de sexo en las hospitalizaciones por EP, las terapias avanzadas y los resultados (incluidas las tasas de readmisión y mortalidad) a los 30 días y al año de seguimiento. La evaluación de los resultados en ambas bases de datos se realizará en modelos no ajustados, así como en modelos ajustados por demografía, comorbilidades y tratamientos, para comprender si las posibles diferencias en los resultados están relacionadas con diferencias en factores de riesgo y comorbilidades, posibles disparidades en el tratamiento, o una diferencia biológica plausible entre mujeres y hombres.

C. PROYECTOS DIRIGIDOS A MEJORAR EL MANEJO DE LA ETV EN EL EMBARAZO

1.- ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO DEL TEP EN LA GESTANTE APLICANDO EL ALGORITMO YEARS ADAPTADO:

La embolia pulmonar es una de las principales causas de muerte materna en el mundo occidental. Debido a la baja especificidad y sensibilidad de la prueba del dímero D, todas las mujeres embarazadas con sospecha de embolia pulmonar someterse a un AngioTAC pulmonar o una gammagrafía de ventilación-perfusión, los cuales implican la exposición a la radiación del madre y feto. Recientemente se ha analizado la eficacia y seguridad del uso del algoritmo YEARS adaptado a la mujer embarazada para descartar el TEP y evitar pruebas radiológicas innecesarias a lo largo de los tres trimestres de la gestación. Nos proponemos actualizar nuestro protocolo de diagnóstico de la embolia de pulmón en la mujer embarazada aplicando dicho algoritmo.

2.- ESTUDIO DE LA DOSIS ÓPTIMA DE HBPM PARA EL TRATAMIENTO DE LA ETV DESARROLLADA DURANTE EL EMBARAZO:

El tratamiento adecuado de la ETV que debuta en una mujer embarazada no ha sido estudiado específicamente. La mayoría de las Guías clínicas recomiendan dosis plenas de HBPM desde el inicio de la ETV hasta finalizado el puerperio, con una extensión mínima de tres meses. Sin embargo, esta recomendación no está sustentada por ensayos clínicos. En otras poblaciones como la oncológica, existen ensayos clínicos que muestran que la reducción de la dosis total de HBPM tras mantener durante 3-4 meses la dosis plena no incrementa el riesgo de recurrencias. De hecho, en la práctica clínica es frecuente extrapolar esta pauta del paciente oncológico a la gestante, sobre todo en aquellos casos en los que la ETV debuta en el primer trimestre y la mujer ha de recibir tratamiento anticoagulante hasta finalizado el puerperio. Nos proponemos analizar los datos de la embarazadas incluidas en el Registro RIETE que recibieron dosis más bajas de las convencionales a lo largo del tratamiento de la ETV y compararlas con los de las gestantes que recibieron un tratamiento con BPM con dosis constantes. Este estudio puede servir de base a un ajuste más personal de la dosis de HBPM en la mujer embarazada, sobre todo en aquellas con menor riesgo de recurrencias graves y alto riesgo de sangrado.

D. PROYECTOS DIRIGIDOS A MEJORAR EL MANEJO DE LA ETV EN LA MUJER CON TRATAMIENTO HORMONAL

1.- ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN LAS MUJERES CON CARCINOMA DE MAMA SOMETIDAS A TRATAMIENTO HORMONAL ADYUVANTE

Entre los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama se encuentran el tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos, y los inhibidores de la aromatasas (anastrozol, letrozol) que suprimen los niveles circulantes de estrógenos al inhibir la enzima responsable de la conversión de andrógenos a estrógenos. Estos fármacos han demostrado ser muy eficaces en la reducción de la mortalidad y la recurrencia en todos los estadios del cáncer de mama con receptores de estrógenos

positivos [1-3], por lo que su uso está ampliamente extendido en este grupo de pacientes.

El cáncer de mama se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa debido a la producción de sustancias con actividad procoagulante por las células tumorales [10]. Además, la hormonoterapia, fundamentalmente el tamoxifeno, se ha asociado con aumento del riesgo de complicaciones trombóticas [4-6]. En consecuencia, no es infrecuente encontrar en la práctica clínica pacientes con cáncer de mama en tratamiento con hormonoterapia que requieren tratamiento anticoagulante por presentar un evento tromboembólico. Hay poca información en la literatura sobre la evolución de las pacientes tratadas con hormonoterapia que presentan un evento trombótico. El objetivo del presente estudio es, por tanto, analizar las pacientes con cáncer de mama y ETEV en tratamiento con hormonoterapia (inhibidores de aromataasa o tamoxifeno) incluidos en el registro RIETE desde su creación hasta el momento actual. Uno de los aspectos más importantes del estudio será analizar la evolución a largo plazo de las mujeres que, tras sufrir un evento trombótico en relación con el uso de estos moduladores de receptores de estrógenos, mantiene el tratamiento anticoagulante durante todo el tiempo que reciben el antiestrógeno, que puede llegar hasta 10 años.

Se revisarán:

- Características de las pacientes con ca. mama y hormonoterapia (enfermedad localizada o metastásica, otros factores de riesgo de ETEV asociados, ítems de scores RIETE bleeding).
- Tiempo con tratamiento hormonal hasta evento tromboembólico.
- Tipo de evento tromboembólico (TEP/TVP/trombosis venosa otros territorios/ trombosis arterial).
- Suspensión de tratamiento hormonal tras episodio de ETEV vs. mantenimiento de la hormonoterapia
 - Tipo de evento tromboembólico entre pacientes en las que se mantiene o retira la hormonoterapia
 - Recurrencias de ETV en ambos grupos

- Tipo de anticoagulación recibida por estas pacientes → Anticoagulantes de acción directa (ACOD), heparina o antivitaminas K
- Subanálisis de grupo de ACOD (proyecto inicial) para valorar eficacia y seguridad.
- Duración de anticoagulación tras el evento.
- Recurrencia de carcinoma de mama en casos en los que se retira la hormonoterapia.

2.- ESTUDIO SANGRADO VAGINAL ANÓMALO EN MUJERES ANTICOAGULADAS POR ETV.

El tratamiento anticoagulante incrementa el riesgo de hemorragias y en particular el sangrado menstrual se ve agravado por la anticoagulación. Este incremento del sangrado vaginal puede ser muy limitante en la calidad de vida de la mujer e incluso peligroso. Los estudios sobre las características del sangrado vaginal anómalo y su manejo en las mujeres anticoaguladas son muy escasos. La identificación precoz de las mujeres con más riesgo de sufrir esta complicación podría inducir el uso de anticoagulantes más seguros, evitar el consumo concomitante de drogas innecesarias, o programar una monitorización más estrecha de estas pacientes. Nos proponemos, usando los datos del Registro RIETE, analizar los factores de riesgo, las características clínicas de las mujeres con sangrado vaginal anómalo, la forma de presentación de la ETV, los diferentes tratamientos utilizados y las complicaciones a largo plazo. De esta forma podremos tener una “imagen” de la mujer que sufre un sangrado vaginal anómalo tras el tratamiento para una ETV y determinar cuál puede ser el manejo más adecuado de la misma.

3.- ELABORACIÓN DE UN PROTOCOLO PARA EL USO DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL EN MUJERES CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS:

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) afectan frecuentemente a mujeres jóvenes en edad reproductiva, por lo que el embarazo suele ser motivo de preocupación y consulta al clínico que asiste a estas pacientes. Durante muchos años, y hasta hace no demasiado tiempo, la presencia de una EAS significaba, en muchas ocasiones, la

contraindicación inmediata del embarazo. Actualmente, la decisión de embarcarse en un embarazo va a venir determinada por el tipo de EAS y por la actividad de la misma. Por tanto, es necesario el conocimiento de los diversos métodos anticonceptivos, que van a permitir evitar un embarazo cuando la situación clínica de la mujer lo contraindique. La razón más importante para una contracepción eficaz es evitar un embarazo no planeado, que puede empeorar el curso de la EAS e incluso afectar a un órgano vital y poner en peligro la vida de la mujer.

Vemos muy necesario la elaboración, junto a la Unidad de Reumatología, o en su caso dentro de las actividades de la Unidad Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, de un protocolo para el manejo seguro y personalizado de las distintas modalidades de anticoncepción en las mujeres portadoras de una EAS.

E. PROTOCOLO DE MANEJO DE LA TROMBOSIS VENOSA DE MIEMBRO SUPERIOR

La trombosis venosa profunda (TVP) de miembro superior es una manifestación poco frecuente de la ETV pero con importantes repercusiones clínicas. En su manejo se implican múltiples especialistas, como Medicina Interna, Radiología y Cirugía Torácica/Cardiovascular. Por este motivo vemos necesaria la creación de un protocolo de manejo hospitalario de dicha manifestación con el objetivo de mejorar la evolución y pronóstico de los pacientes que la sufren.

F. MANEJO DE LA ETV INCIDENTAL ASOCIADA AL CÁNCER

La ETV es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes y graves de los pacientes oncológicos. Hasta el 20% de estos pacientes pueden presentar un evento trombótico y muchos de ellos lo harán de forma incidental y asintomática. El manejo de estos pacientes es complejo y precisa de medidas homogéneas y bien establecidas. Medicina Interna y Oncología Médica son las especialidades involucradas en estos aspectos de la ETV. Se llevará a cabo la creación de un Protocolo de Manejo de la ETV incidental en la que se revisarán los siguientes aspectos:

- Criterios diagnósticos de un evento trombótico incidental (asintomático o no).
- Criterios de ingreso hospitalario y de manejo ambulatorio.
- Manejo terapéutico anticoagulante y duración del tratamiento.

11. INDICADORES DE PROCESO ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Se monitorizará el indicador:

- **Indicador:** Porcentaje de pacientes médicos que reciben profilaxis de ETEV en ausencia de contraindicación

- **Fórmula:** $(N.º \text{ Pacientes médicos ingresados en la UGC de MI que reciben profilaxis de ETEV en ausencia de contraindicación} / \text{Total de pacientes médicos ingresados en la UGC de MI}) \times 100$

* Límite Superior: 95%

* Límite Inferior: 85%

* Fuente: Auditoría de Historias Clínicas

* Aclaración: Contraindicación:

Absolutas: diátesis hemorrágicas congénitas o adquiridas, procesos hemorrágicos activos, HTA severa no controlable, retinopatía hemorrágica, aneurisma intracerebral, hemorragia intracraneal, hepatopatías y nefropatías graves.

Relativas: hepatopatía crónica severa, pericarditis con derrame, alteraciones mentales, ulcus gastroduodenal activo



MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO (Actualización: Enero 2024)

Participantes

José Manuel Vaquero Barrios. UGC de Neumología

Natalia María Pascual Martínez. UGC de Neumología

Juan Criado García. UGC de Medicina Interna

Ana Isabel Pérez Caballero. UGC de Medicina Interna

Jorge Rodríguez Gómez. UGC de Medicina Intensiva

Juan José Espejo Herrero. UGC de Radiología

María Eugenia Perez Montilla. UGC de Radiología

M^a Carmen Fernández Sánchez de Mora. UGC de Hematología

1. Introducción

El tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo es la tercera causa de muerte cardiovascular, tras el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebral vascular. Su mortalidad global es mayor que la suma de las muertes ocasionadas por el VIH, el cáncer de mama y los accidentes de tráfico. Es un proceso con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y de pronóstico variable, con un tratamiento eficaz. Si éste no se aplica adecuadamente puede conllevar un desenlace fatal o secuelas graves para el resto de la vida. Para ello es fundamental establecer no sólo un diagnóstico adecuado sino una estratificación pronóstica que nos permita clasificar pacientes según riesgo de mortalidad, necesidad de ingreso hospitalario y el lugar más adecuado para ello y aplicar las mejores opciones de tratamiento disponible.

El personal sanitario involucrado en el proceso TEP debería conocer todas estas facetas. Sin embargo, hasta el día de hoy en nuestro hospital no disponíamos de un protocolo para *el manejo de embolismo pulmonar agudo*. Los nuevos conocimientos y alternativas terapéuticas precisan de una homogeneización de consenso multidisciplinar con el objetivo de homogeneizar y optimizar su manejo por los servicios implicados: Neumología, Medicina Interna, UCI, Hematología y Radiología Vasular.

2. Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar

El proceso TEP lleva implícito una evaluación simultánea o concatenada de factores de riesgo, síntomas y signos clínicos y exploraciones complementarias enfocadas a realizar un diagnóstico correcto y una estratificación pronóstica que nos permita clasificar pacientes en función de su situación de riesgo.

El proceso diagnóstico debe comenzar con la *sospecha clínica*, apoyada en la *identificación de factores de riesgo*, el conocimiento del *espectro sintomático de la enfermedad* (desde pacientes asintomáticos u oligosintomáticos hasta inestabilidad hemodinámica pasando por una posible descompensación de su enfermedad cardiopulmonar de base) y la *utilización de los modelos de probabilidad clínica*. Simultáneamente debe evaluarse el

riesgo de sangrado previo a iniciar un tratamiento anticoagulante. Todo ello queda esquematizado en la figura 1.

Figura 1. Proceso diagnóstico y pronóstico en la evaluación de la embolia pulmonar.



En un primer paso hay que hacer una búsqueda proactiva de los factores de riesgo, los cuales quedan recogidos en la tabla 1.

Tabla 1. Principales factores de riesgo de tromboembolismo pulmonar

Principales factores de riesgo de tromboembolismo pulmonar	
Edad avanzada	Neoplasias hematológicas o de órganos sólidos
Inmovilización o encamamiento	Embarazo o puerperio
Antecedentes personales o familiares de ETV previa o hipercoagulabilidad	Fármacos: quimioterapia, antipsicóticos, anticonceptivos, tto hormonal sustitutivo
Ingreso por proceso médico: insuf cardíaca o respiratoria, infecciones, arritmias, ictus, etc...	Ciertas enfermedades autoinmunes o inflamatorias: LES, Sd nefrótico, Sd antifosfolípido, hiperhomocisteinemia
Cirugía previa	Obesidad
Traumatismos o quemaduras recientes	Catéteres centrales

Existen muchos modelos de probabilidad pre-test: escala de Wells y Ginebras en su versión original o simplificada, el modelo PERC o el YEARS. El objetivo de los mismos será ayudar al facultativo menos experto a establecer una probabilidad diagnóstica en virtud de una serie de criterios clínicos. Deberían ser aplicados en todo paciente con sospecha de TEP, siempre previo a solicitar cualquier exploración complementaria con intención diagnóstica. En este

documento de consenso hemos optado por seleccionar para la mayoría de los pacientes la **escala de Wells simplificado** (tabla 2), por su sencillez, aplicabilidad y representatividad y reservar la escala YEARS para la gestante.

La **escala YEARS** consta de tres parámetros: hemoptisis, signos clínicos de TVP y TEP como diagnóstico más probable. La presencia de alguno de ellos debe sugerir embolia pulmonar.

Tabla 2. Probabilidad pre-test. Modelo de Wells simplificado

MODELO DE WELLS SIMPLIFICADO	
<i>Crterios</i>	<i>Puntuación</i>
Historia previa de ETV	1
Frecuencia cardiaca > 100 spm	1
Cirugía reciente/inmovilización	1
Hemoptisis	1
Cáncer no controlado	1
Signos clínicos de TVP ^(b)	1
Otro diagnóstico es menos probable que TEP	1
<i>Probabilidad dicotómica</i>	<i>Puntos</i>
<i>Poco probable</i>	≤ 1
<i>Probable</i>	> 1

En virtud de la sospecha clínica, la identificación de factores de riesgo, la aplicación de los modelos de probabilidad y siempre tamizado por la experiencia clínica se aplicarán los siguientes algoritmos diagnósticos según se trate de población general (figura 2) o de una mujer gestante (figura 3).

Figura 2. Algoritmo diagnóstico en el tromboembolismo pulmonar en población general

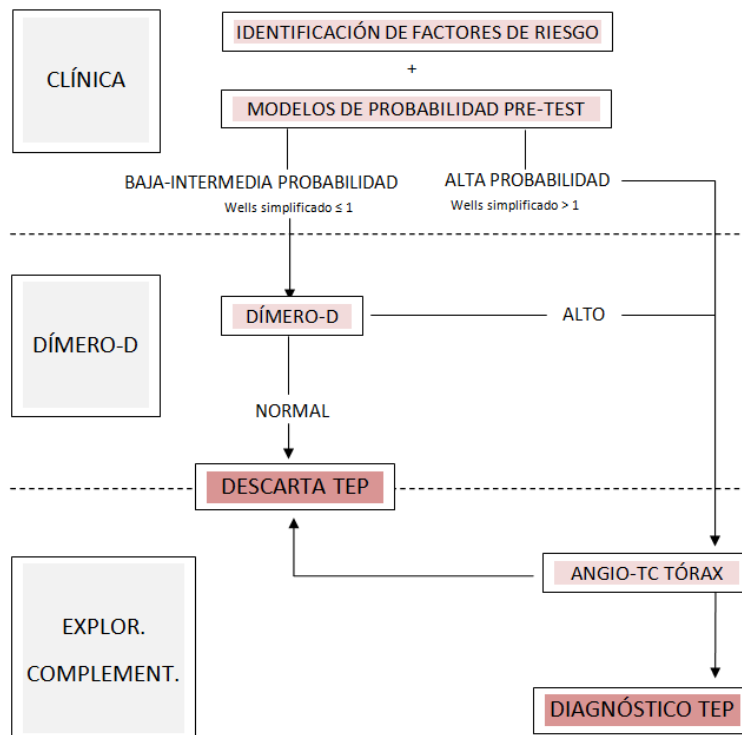
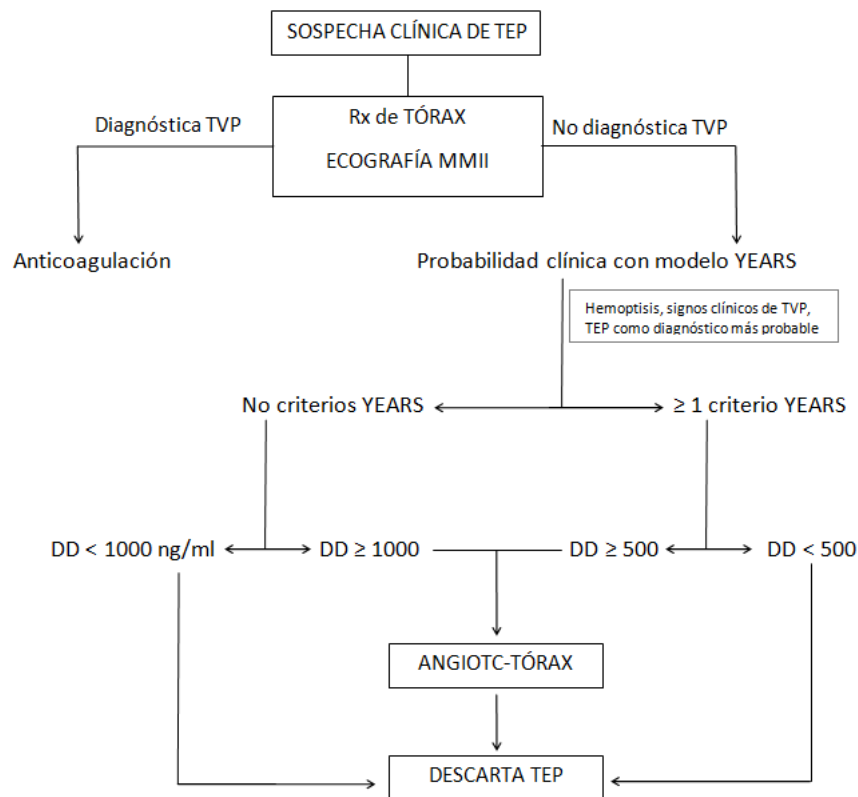


Figura 3. Algoritmo diagnóstico en el tromboembolismo pulmonar de la gestante



En aquellas circunstancias donde el Angio-TC tórax no sea concluyente o esté artefactado, continuar con el proceso diagnóstico dependerá de la sospecha clínica. Si persiste alta

podría realizarse gammagrafía, resonancia, ecografía compresiva/doppler, ecocardiografía o, si es necesario arteriografía pulmonar, pero bajo indicación y supervisión de un experto.

Nunca debe utilizarse el D-dímero (DD), un producto de la degradación de la fibrina, como una estrategia diagnóstica de primer nivel. El valor del DD varía con la carga trombótica y el tiempo de evolución, aporta información complementaria sobre la probabilidad clínica y tiene un importante valor predictivo negativo. Aunque su valor de referencia es 500 ng/ml, pueden utilizarse tres estrategias para su valoración: 1) DD ajustado a la edad, con la fórmula de referencia de la edad x 10 en mayores de 50 años, 2) DD ajustada a la escala de probabilidad YEARS; corte en 500 ng/ml si un criterio presente y 1000 ng/ml si no lo hubiera y 3) DD ajustado a la escala de probabilidad Wells; punto de corte en 1000 ng/ml en Wells simplificado ≤ 1 punto. En la tabla 3 se recogen algunas circunstancias clínicas que elevan el DD y por eso debe ser interpretado con cautela.

Tabla 3. Causas de elevación de D-Dímero

Enf tromboembólica	Cirugía reciente	Isquemia arterial y coronaria
Cirrosis	Politrauma	Edad avanzada
Sepsis	Insuficiencia cardiaca	Gestación y preeclampsia
Neoplasia	Ictus isquémico	Insuficiencia renal

En insuficiencia renal, donde el D-dímero puede estar artefactado y el angio-TC torácico podría estar contraindicado, cobra una especial importancia la ecografía de miembros inferiores y la gammagrafía de ventilación/perfusión.

3. Estratificación pronóstica

La estratificación pronóstica es una valoración multidimensional que pretende clasificar al paciente en uno de los 4 estratos de riesgo (bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto) que definen el riesgo de muerte, la necesidad y el lugar de ingreso, la intensidad de monitorización y la necesidad de tratamiento de reperfusión o anticoagulación

convencional. Los parámetros que forman parte de la evaluación pronóstica del TEP agudo se describen a continuación y quedan recogidos a modo de esquema en la tabla 4.

Tabla 4. Evaluación pronóstica del tromboembolismo pulmonar

EVALUACIÓN	PARÁMETROS A EVALUAR
<i>Situación hemodinámica</i>	Inestabilidad hemodinámica: Hipotensión sistólica < 90 mmHg más de 15 minutos, necesidad de aminas vasoactivas
<i>Escalas pronósticas</i>	PESI simplificado
<i>Biomarcadores</i>	Troponinas y pro-BNP
<i>Ecocardiografía</i>	Valoración de trombos intracavitarios y dilatación-disfunción del ventrículo derecho: regurgitación tricuspídea, diámetro y colapsabilidad de VCI, diámetro diastólico de VD, cociente VD/VI, TAPSE, movimiento paradójico del septo, etc.
<i>Angio-TC tórax</i>	Dilatación ventricular derecha: VD/VI > 0.9

3.1. El primer escalón siempre es la **valoración clínica** de la situación hemodinámica. La inestabilidad hemodinámica se define como la presencia de presión arterial sistólica ≤ 90 mmHg (o reducción > 40 mmHg) durante al menos 15 minutos o necesidad de vasopresores para alcanzar presiones sistólicas ≥ 90 mmHg a pesar de un adecuado estado de llenado. Esta inestabilidad puede acompañarse de síntomas o signos de hipoperfusión orgánica, como son la alteración del estado mental, alteración de la perfusión periférica o relleno vascular, oliguria o la presencia de ácido láctico ≥ 2.5 mmol/L.

3.2. El segundo paso sería la aplicación de las **escalas pronósticas**. Existen múltiples escalas con diferente complejidad para su cálculo y diseñadas con distintos objetivos. En el presente consenso nos hemos decantado por la **escala Pulmonary Embolism Severity Index simplificado (PESIs)** por su sencillez y la reproductibilidad en la predicción de la mortalidad a los 30 días (tabla 5). En la historia clínica de todos los pacientes con TEP debe especificarse esta valoración.

Tabla 5. Escala pronóstica Pulmonary Embolism Severity Index simplificado (PESIs)

PESI SIMPLIFICADO	
<i>Parámetro</i>	<i>Puntuación</i>
Edad > 80 años	1
Cáncer	1
Enfermedad cardiovascular	1
Pulso > 110 lpm	1
Presión sistólica < 110 mmHg	1
Saturación < 90%	1
<i>Probabilidad dicotómica</i>	<i>Puntos</i>
<i>Bajo riesgo</i>	0
<i>Riesgo moderado-alto</i>	≥ 1

3.3. Los **biomarcadores** no tienen en sí mismo relevancia diagnóstica pero sí pronóstica. La troponina suele reflejar isquemia miocárdica mientras que el pro-BNP define insuficiencia cardíaca aguda o crónica. Aunque aportan información complementaria, nos decantamos por la troponina como el biomarcador de referencia.

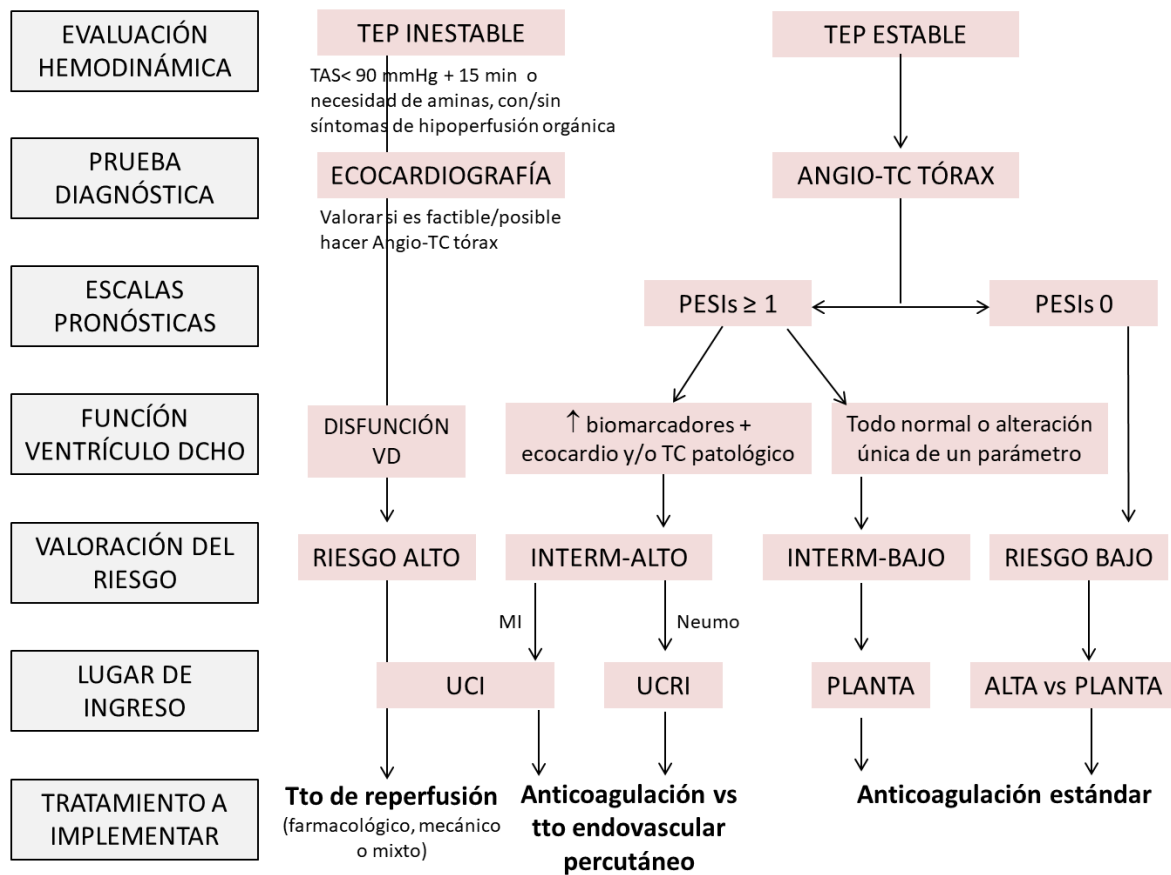
3.4. La **ecocardiografía transtorácica** es una prueba básica en el diagnóstico diferencial (ej. taponamiento cardíaco, disfunción ventricular izquierda, disección aórtica, disfunción valvular aguda, hipovolemia, etc.), la prueba de referencia en el TEP inestable con compromiso hemodinámico y ayuda a complementar la valoración pronóstica evaluando la anatomía y función del ventrículo derecho. No existe ningún parámetro aislado que valore de forma única la sobrecarga/disfunción ventricular derecha asociada al TEP. Hay que remarcar que el valor predictivo negativo para tromboembolismo pulmonar de esta exploración es del 40-50% y que por tanto una ecografía sin datos de sobrecarga/disfunción del ventrículo derecho no descarta TEP. Por otro lado, existen otras patologías que pueden asociar sobrecarga/disfunción del ventrículo derecho como la enfermedad cardíaca o insuficiencia respiratoria hipoxémica, aunque éstas suelen asociar

un componente de hipertrofia muscular con o sin dilatación del VD que no se identifica en el evento embólico.

3.5. El **angio-TC de tórax**, además de constituirse en la prueba diagnóstica de referencia en el TEP sin compromiso hemodinámico, tiene un papel clave en el diagnóstico diferencial y también aporta información pronóstica, de menor relevancia que los biomarcadores o la ecocardiografía. Trataremos de identificar signos indirectos de disfunción ventricular derecha como la dilatación de arteria pulmonar y su relación con el tamaño de la aorta, el tamaño del ventrículo derecho y su relación con el ventrículo izquierdo ($VD/VI > 0.9$).

Tras esta valoración multidimensional, **el algoritmo de toma de decisiones en TEP** queda reflejado en la figura 4. Sólo la valoración de la situación hemodinámica tiene valor, como criterio único, a la hora de indicar terapias de reperfusión.

Figura 4. Algoritmo de evaluación pronóstica y toma de decisiones en el TEP



En pacientes con PESIs 0, el riesgo de mortalidad a los 30 días es del 1% mientras que PESIs ≥ 1 asciende hasta el 10.9%, de ahí la necesidad de monitorizar datos de disfunción ventricular derecha. La ecocardiografía debería realizarse de urgencias ya que los demás parámetros son marcadores subrogados de disfunción ventricular.

El servicio de ingreso y el lugar de monitorización de pacientes en riesgo de inestabilidad hemodinámica se recogen en la tabla 6.

Tabla 6. Servicio de ingreso y lugar de monitorización de pacientes en riesgo de inestabilidad hemodinámica

Servicio de ingreso TEP agudo		Traslado en casos de riesgo de inestabilidad hemodinámica
M Interna	Paciente oncológico Mujer en edad fértil/gestante Anciano pluripatológico	UCI (alternativa UCRI)
Neumología	Resto de pacientes	UCRI (alternativa UCI)

Se considerará “anciano pluripatológico” aquel con edad igual o superior a 75 años y que cumpla los criterios de paciente pluripatológico establecidos por el SAS (tabla 7). En aquellos casos en los que exista duda en cuanto al servicio de ingreso se valorará de forma conjunta por ambos servicios.

Tabla 7. Criterios del Servicio Andaluz de Salud para la definición de paciente pluripatológico

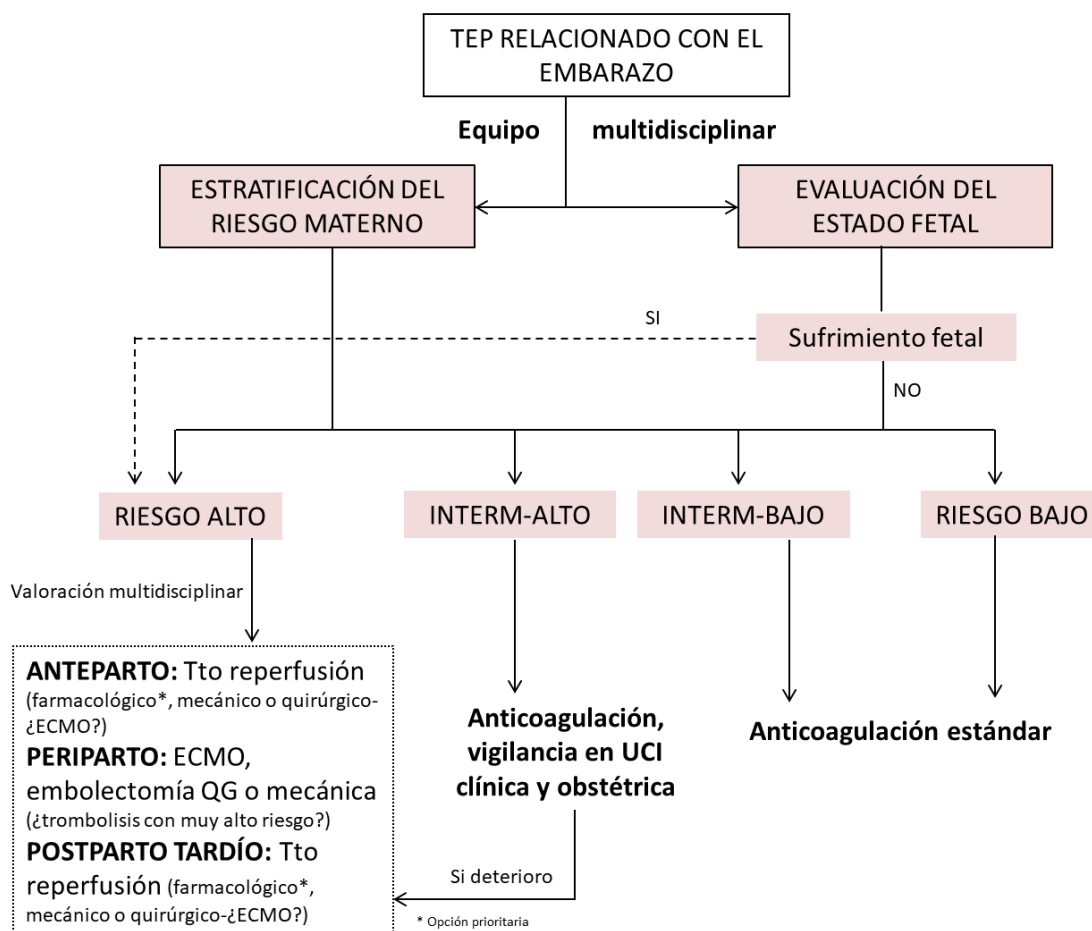
CRITERIOS PACIENTE PLURIPATOLÓGICO (2 o más de los siguientes)
Categoría A: A.1. Insuficiencia cardíaca que en situación de estabilidad clínica haya estado en grado II de la NYHA (ligera limitación de la actividad física. La actividad física habitual le produce disnea, angina, cansancio o palpitaciones). A.2. Cardiopatía isquémica.
Categoría B: B.1. Vasculitis y enfermedades autoinmunes sistémicas. B.2. Enfermedad renal crónica definida por filtrado glomerular <60 ml/min o índice albúmina creatinina > 30mg/g.
Categoría C: C.1. Enfermedad respiratoria crónica que en situación de estabilidad clínica haya estado con disnea grado 2 de la MRC (disnea a paso habitual en llano), o FEV1 < 70% o saturación O2 ≤ 90 mmHg.
Categoría D: D.1. Enfermedad inflamatoria intestinal. D.2. Hepatopatía crónica con datos de insuficiencia hepatocelular o hipertensión portal
Categoría E: E.1. Ataque cerebrovascular. E.2. Enfermedad neurológica con déficit motor permanente que provoque una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel inferior a 60). E.3. Enfermedad neurológica con deterioro cognitivo persistente, al menos moderado
Categoría F: F.1. Arteriopatía periférica sintomática. F.2. Diabetes mellitus con retinopatía proliferativa o neuropatía sintomática.
Categoría G: G.1. Anemia crónica por pérdidas digestivas o hemopatía adquirida no subsidiaria de tratamiento curativo que presente Hb < 10mg/dl en dos determinaciones separadas más de tres meses. G.2. Neoplasia sólida o hematológica activa no subsidiaria de tratamiento con intención curativa.
Categoría H: H.1. Enfermedad osteoarticular crónica que provoque, por sí misma, una limitación para que el paciente pueda trasladarse, por sí mismo, con seguridad de la cama al sillón o silla de ruedas. H.2. Haber presentado una fractura de cadera osteoporótica.

La presencia de parámetros de riesgo intermedio alto, disfunción ventricular derecha con elevación de biomarcadores miocárdicos y ecocardiografía patológica, indican riesgo de inestabilidad hemodinámica o colapso circulatorio y, por tanto, la necesidad de monitorización clínica y analítica estrecha. Esta monitorización se valorará de forma multidisciplinar por el equipo de guardia pudiendo ser monitorizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) como en la Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios (UCRI) individualizando cada caso.

A priori, los pacientes ingresados en M. Interna y en riesgo de inestabilidad hemodinámica ingresarán en UCI. Se contempla la posibilidad de ingreso en UCRI, previa evaluación por el equipo de guardia de Neumología, cuando no puedan ingresar en UCI por falta de disponibilidad de camas. En ambos casos (ingreso en UCI/UCRI), será un requisito indispensable la existencia de unas expectativas de vida favorable previa al evento agudo y que sean *a priori* candidatos a alguna modalidad de terapia de reperfusión (ver más adelante). En perfil de riesgo intermedio-alto se individualizará el tratamiento tras una valoración multidisciplinar y multidimensional. Si tras el periodo de observación y la anticoagulación la evolución es adecuada, se procederá al traslado a planta de hospitalización según la procedencia original. Se recomienda realizar hoja de consulta preferente al correspondiente Servicio de traslado para programar la salida de UCI/UCRI, o en su defecto, se podrá contactar con el busca de guardia o supervisora de camas para facilitar la asignación de cama. En caso de evolución hacia la inestabilidad clínica o ante la indicación de terapias de reperfusión, el paciente se trasladará a UCI.

3.6. En caso de **embolia pulmonar en paciente gestante o postparto**, además de considerar los parámetros anteriores, debe evaluarse también **la salud fetal**, tomando una actitud terapéutica diferencial, la cual se esquematiza en la figura 5.

Figura 5. Algoritmo de evaluación y toma de decisiones en TEP relacionado con el embarazo



El manejo del TEP en la mujer embarazada, sin importar su nivel de riesgo, las decisiones deben tomarse por un equipo multidisciplinar que incluya, además del Internista o Neumólogo, al Ginecólogo, Intensivista y Hematólogo. En su consideración debe tenerse en cuenta tanto la evaluación **del riesgo en la madre** como la presencia de **sufrimiento fetal**. El tratamiento del TEP de riesgo intermedio-alto requiere una supervisión más estrecha en la UCI, y si no hay disponibilidad de camas, en la UCRI. La presencia de inestabilidad hemodinámica en la gestante o el sufrimiento fetal, independientemente del compromiso materno, se debe considerar como TEP de alto riesgo y, en estos casos, no difiere de forma significativa del algoritmo de tratamiento en la mujer no gestante; siendo la trombolisis la terapia de reperusión indicada a pesar del alto riesgo de hemorragias mayores (18% anteparto, 58% postparto), especialmente en las 72 horas después del alumbramiento. La trombolisis sistémica se constituye como una contraindicación relativa, no absoluta.

4. Evaluación del riesgo hemorrágico

Antes de indicar un tratamiento anticoagulante o cualquiera de las modalidades de terapia de reperfusión se debe valorar el riesgo hemorrágico.

4.1. El riesgo de sangrado asociado a la fibrinólisis sistémica es alto (9.9% de sangrado mayor y 1.7% de sangrado cerebral). Para su indicación se valorarán las contraindicaciones absolutas y relativas planteadas en las guías de consenso y que se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico

Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico	
<i>Absolutas</i>	<i>Relativas</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemorragia cerebral previa de origen desconocido ▪ ACV isquémico/hemorrágico < 6 meses ▪ Neoplasia en el SNC ▪ Traumatismo mayor, cirugía o lesión craneal < 1 mes ▪ Diátesis hemorrágica ▪ Hemorragia activa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AIT < 6 meses ▪ Anticoagulación oral ▪ Gestación o 7-10 días postparto ▪ Acceso arterial/venoso o en localización no compresible ▪ RCP traumática ▪ HTA no controlada (TA > 180 mmHg) ▪ Úlcera péptica activa ▪ Enfermedad hepática avanzada ▪ Endocarditis infecciosa

4.2. Para la valoración del riesgo hemorrágico a corto plazo tras tratamiento fibrinolítico sistémico recomendamos el uso de la **escala predictiva BACS** (tabla 9).

Tabla 9. Escala predictiva riesgo hemorrágico tras trombolisis sistémica: escala BACS

Escala BACS	Puntuación
Edad > 75 años	1
Síncope como presentación EP	1
Cáncer	1
Sangrado mayor \leq 30 días	3
Bajo riesgo (3%): 0 Riesgo intermedio (7%): 1-3 Riesgo alto (44%): \geq 4	

4.3. Para la evaluación clínica del riesgo hemorrágico en relación al tratamiento anticoagulante existen varias escalas. En este documento recomendamos el uso de las **escalas PE-SARD** (hospitalización) y **RIETE** (medio-largo plazo), las cuales quedan recogidas en las tablas 10 y 11 respectivamente.

Tabla 10. Valoración riesgo sangrado tras anticoagulación intrahospitalaria, escala PE-SARD

Escala PE-SARD	Puntuación
Síncope como presentación EP	1.5
Anemia	2.5
Filtrado glomerular < 60 ml/min	1
Bajo riesgo (3%): 0 Riesgo intermedio (7%): 1-2.5 Riesgo alto (44%): \geq 3	

Tabla 11. Evaluación del riesgo hemorrágico, escala RIETE

VARIABLES	Puntuación
Edad > 75 años	1
Creatinina > 1.2 mg/dl	1.5
Anemia (H en 13 g/dl, M en 12)	1.5
Cáncer	1
Presentación como TEP	1
Sangrado mayor reciente	2
Riesgo de sangrado mayor a los 3 meses	Puntos
Bajo (0.3%)	0
Intermedio (2.6%)	1-4
Alto (7.3%)	> 4

5. Opciones de tratamiento

El tratamiento del TEP aúna varias terapias diferentes: anticoagulación con antivitaminas K (acenocumarol), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y fondaparinux, anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), heparina no fraccionada (HNF) y terapias de reperfusión. Para hacer más docente la exposición, especificaremos las opciones de tratamiento según la presencia o no de inestabilidad hemodinámica.

5.1. TEP con inestabilidad hemodinámica o de alto riesgo. La terapia de elección, en ausencia de contraindicación, es la reperfusión con **fibrinólisis sistémica** bajo vigilancia en UCI (figura 4).

- Pauta de tratamiento: además del tratamiento de soporte (oxigenoterapia con objetivo de saturación mayor del 90%, o soporte ventilatorio invasivo/no invasivo, fluidoterapia para la optimización del llenado, corrección de la acidosis e inotropos si es necesario, noradrenalina de elección y dobutamina o levosimendán como alternativas), se

debe aplicar, salvo contraindicación, fibrinólisis sistémica. Aunque hay distintas pautas y fármacos, abogamos por la infusión de alteplasa (rtPA), 10 mg en bolo (2 minutos) y después infusión de 90 mg en 1-2 horas.

- Monitorización: vigilancia periódica de coagulación-TTPA. Una vez finalizada la infusión de alteplasa se monitoriza TTPA ratio. Cuando sea menor de 1.5-2 se aplicará anticoagulación a dosis plenas con HBPM, fondaparinux o HNF.

- Alternativas: Cuando la fibrinólisis ha fallado o está contraindicada por alto riesgo hemorrágico se plantea la trombectomía mecánica o quirúrgica.

- Soporte circulatorio con Membrana de Oxigenación Extracorpórea (ECMO). La ECMO constituye una alternativa como asistencia cardiopulmonar mecánica en casos de shock cardiogénico refractario secundario a TEP agudo y fracaso de la trombolisis sistémica o como puente a terapia de reperfusión quirúrgica o endovascular. Los casos deben ser seleccionados pues la evidencia clínica es limitada y existe un alto riesgo de complicaciones asociadas a esta técnica (ej. hemorrágicas, vasculares).

- Particularidades en la mujer gestante. Se debe considerar de TEP de alto riesgo tanto la presencia de inestabilidad hemodinámica en la gestante como el sufrimiento fetal, independientemente del compromiso materno. En estos escenarios, está indicada la fibrinólisis sistémica, a pesar del riesgo hemorrágico. Si falla o hay una contraindicación formal para su uso, se pueden considerar otras terapias de recanalización como se especifica más adelante.

5.2. Tratamiento del TEP sin inestabilidad hemodinámica. En este subgrupo se agrupan el TEP de riesgo bajo o intermedio-bajo, tratados en principio con anticoagulación estándar y el TEP de riesgo intermedio-alto, donde además debe contemplarse de forma individualizada y multidisciplinar la posibilidad de terapias de reperfusión.

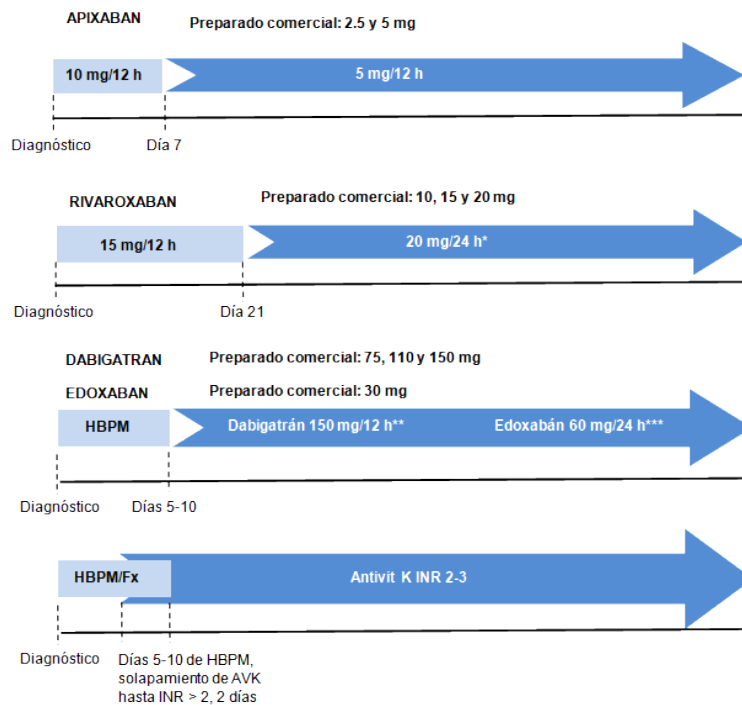
5.2.1. Opciones de tratamiento farmacológico. En la tabla 12 se recogen las ventajas de estos tratamientos sobre sus alternativas.

Tabla 12. Factores relevantes a la hora de la selección del tratamiento anticoagulante

Uso preferencial de antivitamina K	Uso preferencial de HBPM	Uso preferencial de HNF	Uso preferencial de ACOD
<ul style="list-style-type: none"> - Insuf renal o hepática grave - Pesos extremos - Historia de trombosis arterial - Sd antifosfolípido 	<ul style="list-style-type: none"> - Mujeres embarazadas - Cáncer con ↑ riesgo de sangrado - Situaciones de riesgo intermedio-alto 	<ul style="list-style-type: none"> - ¿Alternativa a las HBPM en riesgo intermedio-alto? 	<ul style="list-style-type: none"> - Para todas las demás situaciones clínicas

En la figura 6 se esquematiza las pautas de tratamiento cuando se opta por terapia con ACOD o antivitaminas K.

Figura 6. Pautas de tratamiento del TEP agudo sin inestabilidad hemodinámica



En la tabla 13 se recoge la dosificación de las HBPM y fondaparinux.

Tabla 13. Dosificación de heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux

Heparinas de bajo peso molecular	
Bemiparina (2500, 3500, 5000, 7500, 10000 y 12500 UI antiXa)	115 UI/kg/24 h
Dalteparina (2500, 5000, 7500, 10000, 12500, 15000 y 18000 UI antiXa)	100 UI/kg/12 h ó 200 UI/kg/24 h
Enoxaparina (2000, 4000, 6000, 8000, 10000, 12000, 16000 UI antiXa)	100 UI/kg/12 h ó 150 UI/kg/24 h
Nadroparina (2850, 3800, 5700, 7600, 11400, 15200, 19000 UI antiXa)	85.5 UI/kg/12 h ó 171 UI/kg/24 h
Tinzaparina (2500, 3500, 4500, 10000, 14000, 18000 UI antiXa)	175 UI/kg/24 h
Fondaparinux (1.5, 2.5, 5, 7.5, 10 mg)	< 50 kg --- 5 mg 50-100 kg --- 7.5 mg > 100 kg --- 10 mg

- Monitorización: para el tratamiento con HBPM en el paciente hospitalizado se recomienda la pauta de dosificación cada 12 horas. La HBPM no precisa monitorización específica salvo circunstancias de alto riesgo de sangrado (plaquetopenia, disfunción renal moderada-grave), en pesos extremos y en determinados casos de pacientes gestantes. Dicha monitorización se realizaría midiendo los niveles de anti-X activado a las 4 horas de administrar la dosis correspondiente de heparina, habiéndose recibido el paciente al menos 3 dosis previamente. En caso de solicitar dichos niveles se recomienda pautar la HBPM a las 7.00h y a las 19.00h (control anti-Xa a las 11.00h mediante Hoja de Consulta a Hematología-Coagulación). En pacientes con trombopenia habría que valorar la solicitud de anticuerpos anti factor plaquetario 4 (anti PF 4). En los casos excepcionales del uso de HNF, se vigilaría TTPa para mantener un ratio próximo a 2.

- Alternativas. En caso de recurrir a HNF, a valorar en pacientes con riesgo intermedio-alto, su uso es complejo. Debe aplicarse un bolo intravenoso de 5000 UI (5 ml

de Heparina Sódica al 1% o 1 ml cuando su concentración es del 5%) u 80 UI/kg de peso y posteriormente infusión intravenosa continua de 1000 UI/h, cuya dosis total será repartida en 4 tomas (cada 6 horas) y con monitorización del TTPa cada 6-8 horas.

5.2.2. Terapias de reperfusión no sustentadas en fibrinólisis sistémica, también conocidas como terapias endovasculares percutáneas.

Este grupo de técnicas vasculares tienen como objetivo lograr la permeabilidad del árbol arterial pulmonar. Entre las opciones de tratamiento endovascular tenemos la trombectomía mecánica y la fibrinólisis local, que puede ser administrada a través de un catéter multiperforado convencional o de un catéter que incorpora un sistema de ultrasonidos.

- Indicaciones y contraindicaciones:

- Indicaciones. En el TEP de alto riesgo, la trombectomía mecánica es un tratamiento en aquellos casos con contraindicación absoluta de fibrinólisis sistémica o de rescate ante el fallo de respuesta a la misma. En el TEP de riesgo intermedio-alto, con datos de disfunción del ventrículo derecho, puede optarse por la trombectomía mecánica y/o fibrinólisis in situ con/sin ultrasonidos pero la indicación como terapia de rescate es más controvertida. Tanto la indicación como su modalidad técnica será decidida de forma multidisciplinar por el equipo de guardia o de forma diferida por los miembros del comité de expertos de ETV. Si hay contraindicación absoluta de fibrinólisis (tabla 7), la trombectomía mecánica es el tratamiento de elección.

Estas terapias invasivas tienen una mortalidad no desdeñable por lo que no se indicarán en TEP de riesgo bajo o intermedio bajo o en pacientes con comorbilidades significativas y/o corta esperanza de vida que los hacen no candidatos al ingreso en UCI.

Los parámetros a evaluar en estos pacientes seleccionados incluyen los biomarcadores miocárdicos, lactato en sangre, frecuencia cardiaca y respiratoria, saturación arterial de oxígeno (< 90%) y tensión arterial, según se recoge en la tabla 14.

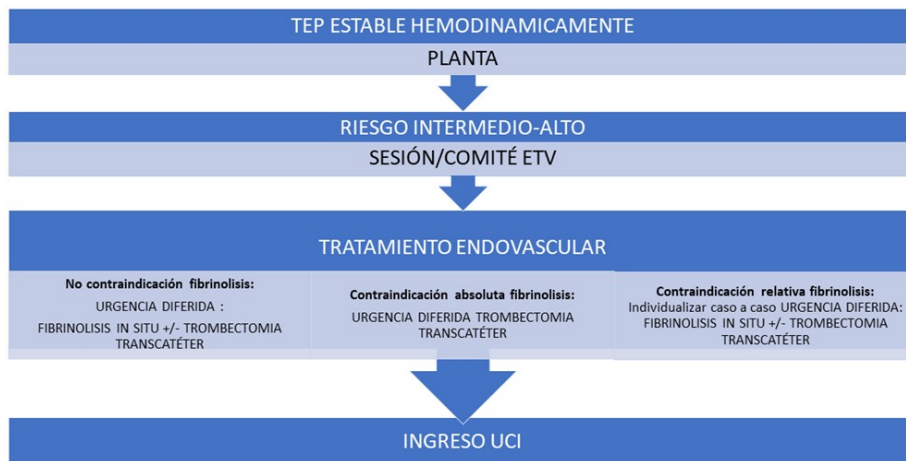
Tabla 14. Parámetros clínicos y bioquímicos a monitorizar para la indicación de terapias de reperfusión endovascular

Parámetros a monitorizar	Especial atención si...
Biomarcadores miocárdicos (Troponinas, pro-BNP)	Dinámica no descendente claramente
Lactato en sangre	> 2 mmol/L
Frecuencia cardiaca	> 110 spm
Frecuencia respiratoria	> 20 rpm
Saturación arterial O ₂	< 90% aire ambiente
Tensión arterial	TAS < 100 mmHg

- Contraindicaciones. Se consideran contraindicaciones relativas la alergia al contraste yodado y la insuficiencia renal.

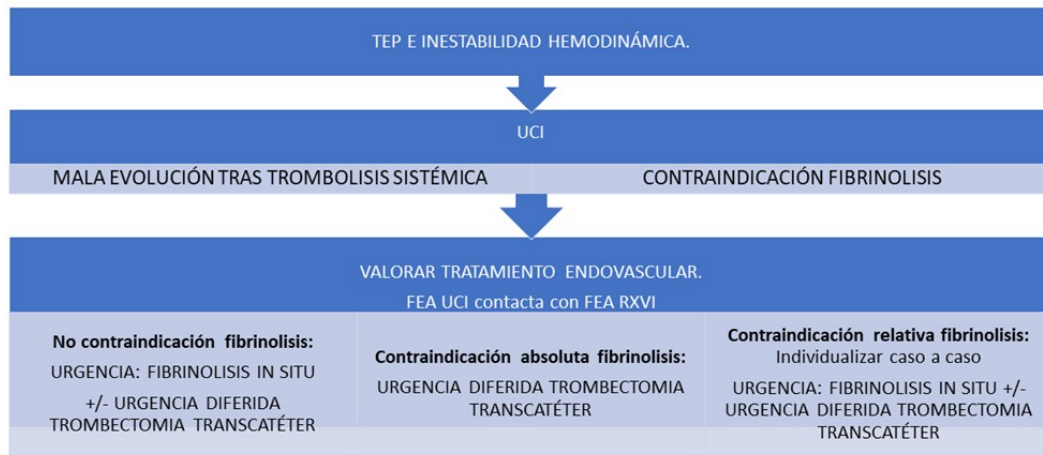
- Manejo del paciente candidato a terapia endovascular. Las figuras 7 y 8 recogen el algoritmo de manejo y valoración de estas terapias endovasculares.

Figura 7. Indicación de tratamiento endovascular en pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto



*Pacientes de otro centro. Contactaran con Medicina Interna/Neumología y se aplicará protocolo local.

Figura 8. Indicación de tratamiento endovascular en pacientes inestables



*Pacientes de otro centro. Contactaran con UCI y se aplicará protocolo local.

○ Procedimientos. Durante estos procedimientos se requerirá monitorización avanzada y en muchos casos también soporte vasoactivo y/o ventilatorio por lo que será necesario el médico anestesista o el intensivista. En todo momento se mantendrá anticoagulación a dosis plenas y se tendrá especial cuidado a la aparición de complicaciones.


- Trombectomía mecánica. Durante su realización se seguirán las indicaciones de uso del dispositivo, dándose por finalizado el procedimiento cuando se consiga la eficacia esperable, demostrada por la retirada del material trombótico y la mejoría de la oxigenación y la hemodinámica. Se interrumpirá el procedimiento sin haber logrado los objetivos cuando el volumen de sangre aspirado sea superior a 400-500 ml y/o aparezcan complicaciones (arritmias, hemoptisis, rotura vascular).

- Fibrinolis local transcatéter con/sin asociación con ultrasonidos. Para la infusión de fibrinolis local se requiere la colocación, con control fluoroscópico, de un catéter en la arteria pulmonar afectada. Cuando la afectación sea bilateral se colocarán dos catéteres. Existen muchas pautas de fibrinolis local que varían en la dosis total del fibrinolítico y su tiempo de infusión. La pauta más habitual es 6 mg rtPA por cada catéter en 6 horas, a ritmo de 1 mg/hora por cada uno de ellos y con dosis total de 12 mg. Si se realiza fibrinolis facilita con ultrasonidos (EKOS®), se programará su transmisión continua según el protocolo del producto. En circunstancias excepcionales, como alta carga trombótica o

situación *cuasiinestable*, podría plantearse prolongar el tiempo de administración del ultrasonido.

- Cuidados postprocedimiento. Se requiere ingreso en UCI en todos los pacientes. Durante la vigilancia debe prestarse especial cuidado a la monitorización clínica y bioquímica (tabla 14). En los casos que se hubiera indicado, se cuidará que la infusión y dosificación del fibrinolítico sea la pauta y la aplicación del ultrasonido sea continua. Se monitorizará también el fibrinógeno cada 3 horas. Si baja de 150 mg/dl se reducirá la dosis de rtPA a la mitad y si baja de 100 mg/dl se suspenderá la infusión o se administrará fibrinógeno. La anticoagulación postprocedimiento debe ser a dosis plena y se retirarán los catéteres en el tiempo definido. Para evaluar el éxito técnico y el éxito clínico, además de la monitorización clínica y bioquímica antes definida, es aconsejable realizar una ecocardiografía en las 24-48 horas posteriores.

Abril 2021



GUÍA DE
PRÁCTICA
CLÍNICA

PREVENCIÓN DEL
TROMBOEMBOLISMO VENOSO
EN EMBARAZO Y PUERPERIO

Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología |
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
Sección de Obstetricia

Autores y Validación

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido realizada mediante consenso de los siguientes profesionales:

- Dra. Joaquina Gimeno Gimeno, FEA Obstetricia y Ginecología, HURS. Consulta de Alto Riesgo Obstétrico.
- Dra. Celia María Vendrell Aranda, Residente de IV año Obstetricia y Ginecología, HURS.
- Dra. María Sánchez del Solar, Residente de III año, Obstetricia y Ginecología, HURS.
- Dra. María Dolores Torres Miranda, Residente de II año, Obstetricia y Ginecología, HURS.
- Dra. Marina Ceballos-Zúñiga Márquez, Residente de I año, Obstetricia y Ginecología, HURS.
- Unidad de ETV del HURS.

Validada en Sesión Clínica el **14 de abril de 2021**.

Última revisión: **Enero 2024**

Vigencia y Revisiones

Fecha de entrada en vigor desde el 1 de mayo de 2021. Se establece un periodo de 2 años para su próxima revisión, hasta la cual, permanecerá vigente esta versión.

Objetivos

- ✓ Ajustar el protocolo previo a las recomendaciones científicas actuales.
- ✓ Unificar la actuación y el manejo de la tromboprolifaxis en el embarazo y el puerperio, con el objetivo de consolidar criterios en base a las principales guías de actuación clínica vigentes.

Índice

1. Introducción.....	página 3
2. Medidas terapéuticas.....	página 4
2.1. Métodos mecánicos.....	página 4
2.2. Anticoagulación farmacológica.....	página 5
2.2.1. Introducción teórica: comparativa HBPM vs HNF.....	página 5
2.2.2. Heparina de bajo peso molecular (HBPM).....	página 7
2.2.3. Heparina no fraccionada (HNF).....	página 9
2.2.4. Ácido acetilsalicílico (AAS).....	página 10
2.2.5. Anticoagulantes orales anti- vitamina K.....	página 11
2.2.6. Inhibidores orales de la trombina y Xa.....	página 11
3. Indicaciones de trombopprofilaxis en el embarazo.....	página 12
4. Indicaciones de trombopprofilaxis durante	
el puerperio.....	página 16
5. Manejo de la anticoagulación intraparto.....	página 18
6. Algoritmo YEARS: sospecha de tromboembolismo	
pulmonar.....	página 20
7. Indicaciones de estudio de trombofilia.....	página 21
8. Conclusiones.....	página 22
9. Bibliografía.....	página 23
10. Anexos.....	página 24
10.1. Niveles de evidencia y Grado de recomendación.....	página 24
10.2. Dosis recomendada HBPM según peso.....	página 25
10.3. Trombopprofilaxis durante el embarazo.....	página 26
10.4. Trombopprofilaxis en el puerperio.....	página 27

1) Introducción

El embarazo y el puerperio constituyen situaciones bien conocidas de riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV). La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en el embarazo se incrementa aproximadamente de 5 a 10 veces en comparación con mujeres no gestantes, estimándose una incidencia de 0,5-2.0 por 1000 mujeres embarazadas. Este aumento de incidencia se debe en parte a las modificaciones sobre factores de la coagulación y sistemas fibrinolíticos durante la gestación. La ETE durante el embarazo, destaca además por un diagnóstico más complejo y en ocasiones más tardío que incluye tanto a la trombosis venosa profunda (TVP) como al tromboembolismo pulmonar (TEP).

Durante el embarazo la hemostasia materna se caracteriza por ser un estado protrombótico en el cual se producen cambios en el sistema hemostático con el objetivo de prevenir una posible hemorragia durante la implantación, el parto y la placentación; sin embargo, la adaptación del sistema hemostático materno al embarazo predispone a la mujer a un riesgo incrementado de ETE en combinación con otros factores predisponentes.

La evidencia más reciente sugiere que el riesgo de ETE se distribuye uniformemente a lo largo de los tres trimestres, y que el periodo de mayor riesgo es en las primeras 6 semanas posparto, incrementándose incluso hasta 20 veces. Por este motivo, aproximadamente el 80% de los eventos trombóticos se producen en este periodo.

Además del episodio agudo de ETE que puede presentarse durante la gestación o puerperio, existe a lo largo de este periodo un riesgo adicional de recurrencia de ETE e insuficiencia venosa: aproximadamente el 80% de las mujeres con TVP desarrolla un síndrome posttrombótico y el 60% presenta insuficiencia venosa a los 5 años de seguimiento. Por otra parte, la ETE asociada al embarazo puede constituir la primera manifestación de un estado trombotico, responsable no solo de la complicación trombótica, sino también de otras complicaciones en la gestación, tales como abortos, preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino.

No podemos olvidarnos de mencionar otros factores de riesgo tan importantes como las trombofilias hereditarias (mutaciones del factor V de Leiden y de los genes de la protrombina, las deficiencias en la proteína C, S y antitrombina III) y las trombofilias maternas adquiridas, como la enfermedad conocida como síndrome antifosfolípido. Se

estima que, por lo menos, en el 50% de los casos que desarrollan una TVP o una TEP durante el embarazo existe una trombofilia subyacente. Por ello, es esencial un conocimiento completo de los sistemas de la coagulación y de la fibrinólisis y de sus inhibidores en relación con el embarazo.

Con esta Guía de Práctica Clínica, se pretende unificar la actuación y el manejo para la prevención del tromboembolismo venoso en el embarazo y el puerperio, con el objetivo de consolidar criterios en base a las principales guías de actuación clínica vigentes.

1) Medidas terapéuticas

Se discuten aquí las intervenciones basadas en métodos físicos que reducen la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa y se recogen recomendaciones genéricas para su utilización.

Es primordial en toda gestante realizar al inicio del embarazo una evaluación de su riesgo trombótico. Dicha evaluación debe repetirse en cada ingreso hospitalario o si aparecen problemas intercurrentes (B).

A continuación detallamos las medidas terapéuticas por excelencia en la prevención de tromboembolismo venoso en embarazo y puerperio.

2.1. Medidas generales y métodos mecánicos.

Entre las medidas generales encontramos la **movilización precoz** asociada a una buena **hidratación**.

Dentro de los métodos mecánicos, en Obstetricia encontramos las **medias elásticas compresivas (14-15mmHg)**: los estudios en el embarazo solo se han referido a las medias largas (encima y debajo de la rodilla), por lo que se recomiendan las medias de compresión completas aplicadas correctamente. Se debe considerar hasta la rodilla si (como suele ser el caso) la media completa no se ajusta bien o el cumplimiento es deficiente (IV)

- Entre sus **contraindicaciones** encontramos: Edema masivo de la extremidad, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica severa, neuropatía periférica severa, deformidad mayor, dermatitis.

Indicaciones (D):

- Como alternativa a la HBPM en pacientes hospitalizados con criterios de tromboprolifaxis, en los que la HPBM esté contraindicada o no esté disponible.
- Pacientes hospitalizadas poscesárea con riesgo de ETEV (en combinación con heparina, si requiere)
- Riesgo elevado de ETEV (gestantes con 3 o más factores de riesgo de ETEV, en combinación con heparina)
- Antecedente de ETEV (en combinación con heparina, si requiere)
- Viajes prolongados (más de 4 horas de duración)

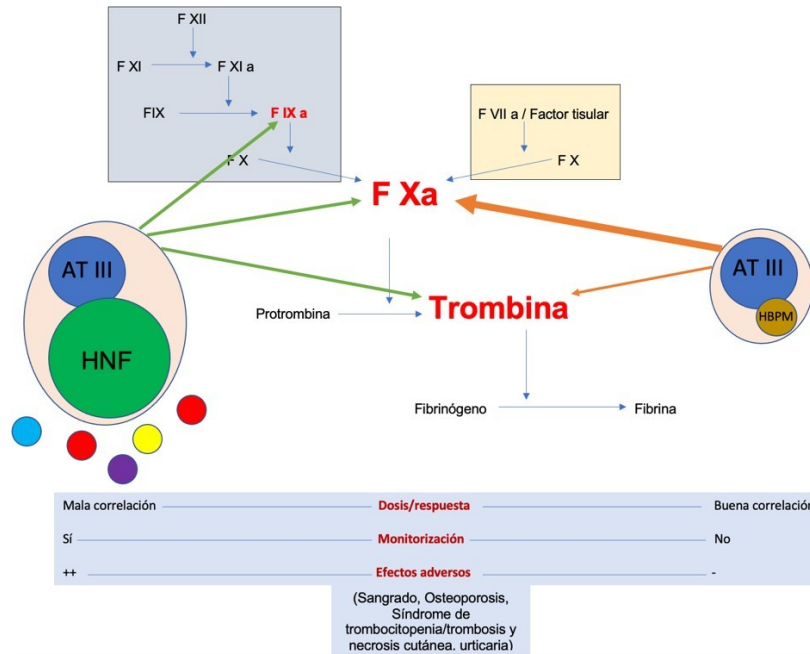
2.2. Anticoagulación farmacológica.

2.2.1. Introducción teórica: comparativa HBPM vs HNF.

Mecanismo de acción.

Heparina no fraccionada (HNF): Se une a Antitrombina III (AT III), formando un complejo con capacidad inhibitoria sobre los factores de coagulación: trombina, Xa y IXa. Su limitación está determinada por la incapacidad de este complejo (HNF+ATIII) de inhibir Xa y trombina que ya están unidas al coágulo. Su tamaño, hace que puedan unirse de forma inespecífica a diversas proteínas plasmáticas lo que reduce el número de moléculas de heparina disponibles para combinarse con ATIII. Este hecho explica la variabilidad del efecto anticoagulante obtenido a dosis iguales en personas diferentes y obligan a realizar un control estricto de la terapia, para evitar la sobre o subdosificación.

Heparina de bajo peso molecular (HBPM): Se une a AT III, formando un complejo con capacidad inhibitoria sobre Xa y trombina. La diferencia es que HBPM inhiben más el factor Xa que a la trombina (relación de inactivación Xa: trombina de 4:1 a 2:1). El complejo HBPM+ATIII, al igual que el complejo HNF+ATIII, tampoco puede inhibir al factor Xa que ya está unido al coágulo. Al ser más pequeñas, se absorben mejor y se unen equivocadamente menos a otras células plasmáticas diferentes a ATIII, por lo cual producen mejor relación dosis/respuesta, y menos efectos secundarios. No precisando monitorización.



Por su perfil de seguridad superior y la facilidad de su administración, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, ACOG, recomienda el uso de la HBPM sobre la HNF para la prevención y tratamiento de TEV en mujeres embarazadas (B). A pesar de que hay pocos estudios comparativos del uso de HBPM en el embarazo, múltiples estudios en la población no embarazada han asociado a la HBPM con menos resultados adversos en comparación con la HFN. Algunas posibles ventajas a corto y largo plazo del uso de la HBPM incluyen menos episodios de sangrado, una respuesta terapéutica más predecible, menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina, y menos pérdida de densidad mineral ósea.

2.2.2. Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

En pacientes tributarias de profilaxis farmacológica antenatal o posnatal, la HBPM es el fármaco de elección (A).

La HBPM no es capaz de cruzar la barrera placentaria y no se ha asociado con efectos teratogénicos, por lo que es considerada de primera línea de terapia farmacológica en la mayoría de las indicaciones de anticoagulación en mujeres embarazadas. Adicionalmente, su absorción por vía oral no es significativa, por lo que su uso durante la lactancia es seguro a pesar de estar presentes en cantidades mínimas en la leche materna (A).

La dosis de HBPM se basa en el peso de la paciente (B). Deben emplearse dosis más bajas de HBPM si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml /minuto (enoxaparina y dalteparina) o menos de 20 ml / minuto (tinzaparina) (II+)

La siguiente tabla muestra las dosis subcutáneas profilácticas y terapéuticas sugeridas de HBPM durante el embarazo y el posparto.

Agente antitrombótico	Dosis profiláctica	Dosis intermedia	Dosis terapéutica (ajustada al peso)
HBPM			
Dalteparina (Fragmin®)	1 x 5.000 UI	1 x 100-150 UI/Kg 2 x 50-75 UI/Kg	1 x 200 UI/Kg 2 x 100 UI/Kg
Enoxaparina (Clexane®)	1 x 4.000 UI	1 x 100 UI/Kg o 2 x 50 UI/Kg	2 x 100 UI/Kg 1 x 150 UI/Kg
Tinzaparina (Innohep®)	1 x 4.500 UI	-	1 x 175 UI/Kg
HNF			
HNF	2-3 x 5.000 UI o 2 x 7.500 UI	-	Bolo de 80 UI IV seguido de 18 UI/Kg/h IV o 2 x 150-250 UI/d SC. TTPa objetivo: 1,5 - 2 x nivel basal

aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; UI: unidades internacionales; IV: intravenoso; SC: subcutáneo.

Adaptado de: Prevention of Pregnancy-Associated VTE, Hart et al.

En las mujeres con pesos extremos (< 50 kg o >100 Kg) y las que tiene insuficiencia renal se debe de ajustar la dosis de HBPM según el anti Xa

Entre las contraindicaciones del uso de HBPM encontramos:

Contraindicaciones / precauciones para el uso de HBPM: factores de riesgo de hemorragia
Trastorno hemorrágico conocido (Ej: Hemofilia, enfermedad de von Willebrand, ...)
Sangrado prenatal o posparto activo
Mujeres consideradas con mayor riesgo de hemorragia grave (Ej, Placenta previa)
Trombocitopenia (recuento de plaquetas <75 × 10 ⁹ / l)
Accidente cerebrovascular agudo en las 4 semanas anteriores (hemorrágico o isquémico)
Enfermedad renal grave (tasa de filtración glomerular [TFG] <30 ml / minuto / 1,73 m ²)
Enfermedad hepática grave (tiempo de protrombina por encima del rango normal o varices conocidas)
Hipertensión incontrolada (presión arterial > 200 mmHg sistólica o > 120 mmHg diastólica)

Se debe evitar, suspender o posponer la HBPM en mujeres con riesgo de hemorragia después de considerar cuidadosamente el balance riesgo/beneficio los riesgos de hemorragia vs trombosis (D).

A las mujeres con **reacciones alérgicas** previas o actuales a la HBPM se les debe ofrecer una preparación alternativa o una forma alternativa de profilaxis (D).

Las reacciones de la piel relacionadas con las HBPM en mujeres embarazadas pueden ser muy variadas en su expresión y gravedad. Las más frecuentes son las relacionadas con el punto de inyección de la HBPM, como el prurito, el eritema local y los infiltrados subcutáneos en el punto de inyección.

Las reacciones generalizadas, como hipersensibilidad inmediata tipo anafilaxis con urticaria, angioedema, broncoespasmo o retardada tipo necrosis cutánea por vasculitis, eritema generalizado, son raras. La frecuencia de aparición de estas reacciones cutáneas a las HBPM en las mujeres embarazadas es muy variable, oscilando entre un 1,80% a un 5-7,5%.

La conducta terapéutica más generalizada ante estas reacciones alérgicas es cambiar de preparados comerciales de HBPM (tinzaparina, dalteparina, enoxaparina, bemiparina, etc.). No obstante, las reacciones cruzadas entre las distintas HBPM son muy frecuentes y, a menudo, cambiar de preparado comercial de HBPM no soluciona el problema de la alergia cutánea (D).

Se han publicado series pequeñas de pacientes con lesiones alérgicas de la piel inducidas por HBPM tratados de forma eficaz con fondaparinux, cuya eficacia está probada en la prevención y tratamiento de la ETEV. Así pues, es recomendado el uso de **Fondaparinux** en alergias graves a HBPM.

Con respecto al control del tratamiento (monitorización):

- El TTPa no se correlaciona con el efecto anticoagulante, por lo que no es útil para controlar el tratamiento.
- Los niveles de anti-Xa proporcionan solo una guía aproximada de la concentración de heparina presente y proporcionan poca o ninguna evidencia sobre la eficacia en relación con la prevención de la trombosis en la gestación (I II). Por ello, la monitorización de los niveles de antifactor Xa no es necesaria (D), salvo en pacientes cuyo peso se sitúa en los extremos (< 50 kg o > 90 kg),

en casos de riesgo trombótico muy alto y en pacientes con alteraciones de la función renal. Si se monitoriza, los niveles máximos de actividad anti-Xa se miden entre 2 y 4 horas después de la última inyección. El objetivo de la actividad anti-Xa para la profilaxis estándar en pacientes no embarazadas está entre 0,1 y 0,4 U/ml. Para la anticoagulación terapéutica, la dosis de HBPM se titula para mantener un pico de actividad anti-Xa objetivo de aproximadamente 0,6 a 1,0 unidades/ml cuando se administra dos veces al día y de 0,8 a 1,3 U/ml cuando se utiliza la administración de HBPM una vez al día.

2.2.3. Heparina no fraccionada (HNF)

La HNF es segura para el feto y el recién nacido ya que no cruza la placenta y tampoco se secreta en la leche (A).

Al tener una vida media más corta que la HBPM el intervalo requerido entre una dosis profiláctica de HNF y analgesia o anestesia regional es menor (4 horas) que con HBPM (12 horas). Sin embargo, la HNF se asocia con un mayor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (III).

¿Cuándo se prefiere HNF?

- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), porque el metabolismo de la HBPM es exclusivamente renal, mientras que la eliminación de la heparina no fraccionada es renal y hepática.
- Mujeres con muy alto riesgo de trombosis: es preferible el empleo de HNF en el parto, ya que el sulfato de protrombina revierte totalmente su actividad si fuese necesario por el parto y una vez que se suspende su efecto desaparece en 4 horas.

Con respecto al control del tratamiento (monitorización): la dosis de HNF debe ser ajustada por hematología según los valores de TTPa obtenidos a las 6 horas de la administración de la heparina, considerando como normales los valores comprendidos entre 1.5 y 2.5 veces el valor control o entre 48-108 segundos, aunque depende de la técnica utilizada en cada laboratorio.

Si se usa HNF después de una cesárea (u otra cirugía), se debe controlar el recuento de plaquetas cada 2-3 días desde los días 4 a 14 o hasta que se suspenda la heparina (D)

2.2.4. Ácido acetilsalicílico (AAS)

La administración de AAS a bajas dosis en el segundo y tercer trimestre es segura para la madre y el feto. Se entiende por dosis bajas aquellas que no superen los 200 mg/d.

No hay evidencia científica (estudios controlados) que pongan de manifiesto en la actualidad que el AAS a baja dosis (50-150 mg/día) sea eficaz para prevención de riesgo trombótico venoso en la gestante.

Por tanto, actualmente hay acuerdo general en la utilización de AAS a dosis bajas y asociado con HBPM en aquellas trombofilias que tienen incrementado el riesgo de trombosis arterial además de la venosa, como es el Síndrome Antifosfolípido.

El tratamiento conjunto de aspirina (100 mg/24h) y heparina se pautará **solo en los casos de Síndrome Antifosfolípido** confirmados mediante criterios clínicos y analíticos (C):

- Síndrome antifosfolípido + Antecedentes de trombosis arterial o venosa:
HBPM a dosis terapéuticas + AAS 100 mg/24h desde el inicio de la gestación (D)
- Síndrome antifosfolípido + Antecedentes de complicaciones obstétricas:
HBPM a dosis profilácticas + ASS 100 mg/24h desde el inicio de la gestación (IA)

Sin embargo, no se recomienda AAS para la trombopprofilaxis en pacientes obstétricas (D).

2.2.5. Anticoagulantes orales anti-vitamina K.

El uso de warfarina durante el embarazo está restringido a las pocas situaciones en las que la heparina se considera inadecuada (ej: mujeres con válvulas cardíacas metálicas altamente trombogénicas).

La warfarina atraviesa la placenta, lo que aumenta el riesgo de anomalías congénitas, incluida la **embriopatía por warfarina** (hipoplasia del puente nasal, defectos congénitos

del corazón, ventriculomegalia, agenesia del cuerpo calloso, epíffisis punteadas) en aproximadamente el 5% de las gestantes en las que administra entre las semanas 6 y

12. La incidencia depende de la dosis administrada con una incidencia más alta en mujeres que toman más de 5 mg/día. Otras complicaciones incluyen un aumento del riesgo de aborto espontáneo y el riesgo de hemorragia materno-fetal, especialmente en el momento del parto: por ello es importante cambiar a HBPM alrededor de la semana 36 o si hay sospecha de parto prematuro.

A partir de las 13 semanas parece seguro y debe considerarse el beneficio-riesgo. En aquellas gestantes portadoras de válvulas mecánicas a partir del segundo trimestre se puede reintroducir el uso de AVK para conseguir los niveles óptimos de anticoagulación según INR.

La warfarina es segura en la lactancia, por lo que se puede utilizar de forma segura después del parto, aunque requiere un seguimiento estrecho y conlleva un mayor riesgo de hemorragia posparto y hematoma perineal en comparación con la HBPM.

No es apropiado para aquellas mujeres que requieran solo 10 días de profilaxis posparto. Sin embargo, es apropiado para quienes reciben warfarina de mantenimiento fuera del embarazo, pudiendo pasar de HBPM a warfarina a los 5-7 días posparto, cuando se reduce el riesgo de hemorragia. La administración de HBPM debe mantenerse hasta que el INR se encuentre entre 2 y 3.

2.2.6. Inhibidores orales de la trombina y Xa: nuevos anticoagulantes orales.

Se incluyen en este grupo los “nuevos anticoagulantes orales” como son: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K deben evitarse en mujeres embarazadas y durante la lactancia materna, ya que actualmente no hay experiencia sobre su uso.

2) Indicaciones de trombopprofilaxis en el embarazo.

Actualmente disponemos de diferentes guías de trombopprofilaxis donde existe cierta controversia y en general el nivel de evidencia es bajo.

En este protocolo hemos intentado simplificar el manejo de dichos pacientes utilizando como base las distintas guías de manejo clínico con mayor nivel de evidencia: The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) y Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH).

De esta forma, dividiremos el riesgo trombótico en situaciones de **Alto, Intermedio y Bajo riesgo**.

¿En qué momentos debemos evaluar factores de riesgo trombótico?

1. Primera visita obstétrica, sobre todo primeras semanas de embarazo o incluso preconcepcional.
2. Al ingreso hospitalario por cualquier causa.
3. Aparición de problema o nueva circunstancia especial
4. Intraparto y postparto.

Riesgo trombótico alto en el embarazo

ALTO RIESGO	HBPM a dosis terapéutica toda la gestación	Déficit de AT (<i>Derivar al hematólogo</i>)(D) SAF trombótico (D) En tratamiento con anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol y warfarina) (D)
	HBPM a dosis profiláctica toda la gestación	Episodio TEV previo (idiopático / relacionado con gestación previa/ relacionado con toma de anticonceptivo hormonal combinado oral o ACHO) o TEV recurrente que no recibe anticoagulación previo a la gestación (C) Trombofilia de alto riesgo (D) - Mutación homocigota Factor V Leyden (FVL) - Mutación homocigota Protrombina G20210A (PGM) - Doble mutación heterocigota - Individualizar en: • Déficit Proteína C (<i>Derivar a unidad de trombosis</i>) • Déficit Proteína S (<i>Derivar a unidad de trombosis</i>)

Recibirán HBPM a dosis **terapéutica** toda la gestación:

- Déficit de Antitrombina (D). Es la trombofilia hereditaria con mayor riesgo trombótico por lo que deberemos derivar a Hematología para su valoración.
- Síndrome Anti-Fosfolípido con antecedentes de trombosis (D).
- Pacientes que por diferentes causas precisan antes de la gestación anticoagulación con antagonistas de la Vitamina K (acenocumarol y Warfarina) (D).

Recibirá HBPM a dosis **profiláctica** durante toda la gestación:

- Trombofilias de alto riesgo que incluyen (C):
 - Mutación homocigótica Factor V Leyden (FVL)
 - Mutación homocigótica Protrombina G20210A (PGM)
 - Doble mutación heterocigótica FVL + PGM
 - Déficit de Proteína C y Déficit de Proteína S. *Aunque en todas las clasificaciones no se consideran como trombofilias de Alto Riesgo, en estos casos deberemos derivar a la Unidad de Trombosis para valoración de gravedad de la trombofilia y clasificación del riesgo trombótico durante el embarazo.*
- Episodio previo de TEV idiopático o en relación con embarazo o toma de ACHOs (D).
- TEV recurrente que no recibe anticoagulación previa, ya que el embarazo comporta un alto riesgo de recurrencias (D).

Riesgo trombótico intermedio en el embarazo

Incluimos dentro de estos factores situaciones que por sí solas tienen un riesgo trombótico alto con una OR ≥ 5 e indicación de tromboprofilaxis con diferente duración.

RIESGO INTERMEDIO	HBPM a dosis profiláctica durante 10-14 días.	<p>Infección por COVID-19 ≤ 4 semanas</p> <p>Procedimiento quirúrgico en el embarazo (Ej. Apendicectomía)</p>
	HBPM a dosis profiláctica toda la gestación	<p>Comorbilidad médica: cáncer, Enfermedad cardíaca, LES activo, EII, poliartropatía inflamatoria, síndrome nefrótico, DM 1 con nefropatía, drepanocitosis, ADVP actual (<i>consensuar con el especialista</i>)(II+)</p>

Recibirá HBPM a dosis **profiláctica** durante 10-14 días:

- **Infección por COVID-19 ≤ 4 semanas:**
 - La infección por COVID-19 se considera factor de riesgo trombótico por si sola. Si hace menos de 4 semanas de esta, estará indicada profilaxis con HBPM durante 10-14 días.
 - Una vez transcurridas las 4 semanas de infección, pasará a ser un factor de bajo riesgo. De esta forma, si suman 4 factores de bajo riesgo, será necesaria la anticoagulación profiláctica con HBPM durante todo el embarazo.
- La paciente sometida a **un procedimiento quirúrgico** durante el embarazo (ej. Apendicectomía) deberá recibir HBPM profiláctica durante 10-14 días.

Por otra parte, una comorbilidad médica como las enumeradas a continuación deberá ser **valorada de forma conjunta con el servicio de Hematología** y si así se consensua, deberá recibir HBPM de manera profiláctica durante toda la gestación (II+).

- Cáncer activo en gestación, enfermedad cardíaca, LES activo, enfermedad inflamatoria intestinal con brote activo, poliartropatía inflamatoria con brote activo, síndrome nefrótico, DM1 con nefropatía, drepanocitosis y ADVP.

Riesgo trombótico bajo en el embarazo

BAJO RIESGO	Si ≥ 4 factores de riesgo : considerar HBPM a dosis profiláctica durante toda la <u>gestación</u> .	Trombofilia de bajo riesgo (D) - Mutación heterocigota Factor V Leyden (FVL) - Mutación heterocigota Protrombina G20210A (PGM) Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina y/o anticuerpos β-2-glicoproteína 1)
	Si 3 factores de riesgo individualizar: considerar HBPM a dosis profiláctica toda la gestación vs movilización + evitar deshidratación +/- medias compresivas	Obesidad (IMC ≥ 30) (II+)
	Si 2 factores de riesgo , no debe realizarse tromboprofilaxis durante la gestación.	Inmovilización ≥ 3 días (II+)
		FIV/TRA (C)
		Edad >35 años (II+)
		Multiparidad (≥ 3)
		Tabaquismo (>10 cigarrillos/día)
		Grandes venas varicosas
		Preeclampsia en gestación actual/CIR
		Paraplejia. Individualizar, considerar durante toda la gestación aunque factor único
		Historia familiar de 1er grado* de TEV no relacionado con estrógenos
		Gestación múltiple
		Infección por COVID-19 >4 semanas

La indicación de tromboprofilaxis dependerá del número de factores de riesgo que presente la paciente. Dependiendo de los criterios a seguir indicaremos tromboprofilaxis desde un 30% a un 80% de la población. Siguiendo los criterios de anticoagulación de ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologist*) se administraría tromboprofilaxis a un 1% de la población, en cambio siguiendo las recomendaciones de la ACCP (*American College of Chest Physicians*) se administraría a un 35% y por último según la RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gynecologists*) a un 85% de las gestantes.

Los factores aquí descritos, aunque de manera individual tienen <1% de riesgo absoluto, de manera conjunta generan un mayor riesgo trombótico con necesidad de tromboprofilaxis. (II-B).

De esta forma, la presencia de:

- **≥ 4 o más factores de bajo riesgo antenatal** se indicaría HBPM a dosis profiláctica durante el embarazo (D).
- **3 factores de bajo riesgo** deberíamos individualizar. Se puede considerar HBPM a dosis profiláctica toda la gestación o en pacientes donde preveamos

una buena implicación y cumplimiento de indicaciones: movilización, evitar deshidratación y si es posible medias compresivas.

- Ante la presencia exclusiva de 2 ó menos factores de bajo riesgo, no estaría indicada la tromboprofilaxis durante el embarazo.

Situaciones especiales en el embarazo

Considerar HBPM a dosis profiláctica <u>mientras persista la situación de riesgo</u> y según otros factores de riesgo adicionales	Ingreso hospitalario que conlleve inmovilización (ó > 3 días) (D)
	Deshidratación / Hiperemesis gravídica (C)
	Infección sistémica actual
	Viajes de larga duración (>4 horas) (III+)
Considerar HBPM a dosis profiláctica <u>durante el primer trimestre</u> . Posteriormente <i>individualizar</i> (considerar mantenerlo durante toda la gestación)	Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (C)

Consideramos **situaciones especiales en el embarazo** que pueden conllevar necesidad de tromboprofilaxis de la siguiente manera:

- En el **síndrome de hiperestimulación ovárica** deberá valorarse recibir HBPM a dosis profiláctica durante el primer trimestre de gestación y posteriormente individualizar cada paciente considerando si fuera necesario mantenerlo toda la gestación (C).
- El **ingreso hospitalario** que conlleve inmovilización (o estancia hospitalaria mayor a 3 días) (D), pacientes con **deshidratación grave** o **hiperémesis gravídica** grave (C), una **infección sistémica** actual o **viajes de larga duración** (>4h) (III+) se consideran factores de riesgo temporales que durante el embarazo deberían llevar HBPM a dosis profiláctica mientras persista la situación de riesgo y según otros factores de riesgo adicionales.

3) Indicaciones de trombopprofilaxis durante el puerperio.

Riesgo trombótico alto en el puerperio

ALTO RIESGO	HBPM a dosis terapéutica durante 6 semanas y uso de medias de compresión (C) En pacientes con anticoagulación oral previa consultar con hematólogo.	Déficit de AT (<i>Consensuar con el hematólogo</i>) (D)
		SAF trombótico (D)
		Anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol y warfarina) (D)
	HBPM a dosis profiláctica durante 6 semanas y uso de medias de compresión	Trombofilia de alto riesgo (D) - Mutación homocigota Factor V Leyden (FVL) - Mutación homocigota Protrombina G20210A (PGM) - Doble mutación heterocigota - Déficit Proteína C (<i>Consensuar con el hematólogo</i>) - Déficit Proteína S (<i>Consensuar con el hematólogo</i>)
		Episodio TEV previo (cualquier escenario) o TEV recurrente (B)
		Cualquiera que haya utilizado HBPM antenatal
Infección por COVID-19 ≤ 4 semanas		

Precisarán **HBPM a dosis terapéuticas** durante 6 semanas, asociado al uso de medias de compresión (C):

- Déficit de antitrombina (D). Es la trombofilia hereditaria con mayor riesgo trombótico por lo que deberemos consensuar con el hematólogo la actitud a seguir en este caso.
- Síndrome Anti-Fosfolípido con antecedentes de trombosis (D).
- Pacientes que por diferentes causas precisan antes de la gestación anticoagulación con antagonistas de la Vitamina K (acenocumarol y Warfarina) (D). Es importante, en aquellos pacientes con anticoagulación oral previa consultar con hematología la actitud a seguir.

Por otra parte, recibirán **HBPM a dosis profiláctica** durante 6 semanas, asociado al uso de medias de compresión:

- Trombofilias de alto riesgo que incluyen (D):
 - Mutación homocigótica Factor V Leyden (FVL)
 - Mutación homocigótica Protrombina G20210A (PGM)
 - Doble mutación heterocigótica FVL + PGM
 - Déficit de Proteína C y Déficit de Proteína S. *Aunque en todas las clasificaciones no se consideran como trombofilias de Alto*

Riesgo, en estos casos deberemos derivar a la Unidad de Trombosis para valoración de gravedad de la trombofilia y clasificación del riesgo trombótico durante el embarazo.

- Episodio previo de TEV idiopático o en relación con embarazo o toma de ACHOs o TEV recurrente (B).
- En el caso de TEV previo único que no ha precisado HBPM durante el embarazo, deberá precisar profilaxis con HBPM 6 semanas postparto.
- Cualquier paciente que valorado el riesgo trombótico durante el embarazo haya precisado HBPM durante la gestación, deberá continuar 6 semanas postparto con ella de manera profiláctica.
- La infección reciente por COVID-19 hace menos de 4 semanas, también es indicación de HBPM profiláctica durante 6 semanas postparto.

Riesgo trombótico intermedio en el puerperio

RIESGO INTERMEDIO	HBPM a dosis profiláctica durante 10 días y uso de medias compresivas (C) . Si persiste la situación de riesgo o ≥ 3 factores de riesgo intermedio, considerar extender a 6 semanas postparto.	Comorbilidad médica que no haya precisado HBPM durante la gestación
		Procedimiento quirúrgico (no obstétrico) en el puerperio (Ej. Apendicectomía) (D)
		Hemorragia postparto >1 litro o transfusión de sangre
		Éxitus fetal en gestación actual
		Fiebre puerperal (D)
		Reingreso o ingreso prolongado (≥ 3 días) en el puerperio (incluyendo también ILEs y abortos) (D)
		Cesárea en curso de parto (C)
		Historia familiar de 1er grado* de TEV no provocada o relacionada con estrógenos en < 50 años
		Obesidad (IMC ≥ 30) (D)
		Inmovilización ≥ 3 días

La existencia de cualquier factor de riesgo descrito en la tabla sería indicación de **HBPM profiláctica** durante 10 días (C). Destacamos con mayor importancia la presencia de obesidad con IMC ≥ 30 (D) o cesárea urgente o en curso de parto (C).

Si persiste la situación de riesgo o presenta **≥ 3 factores de riesgo intermedio**, considerar extender la tromboprofilaxis durante 6 semanas.

Riesgo trombótico bajo en el puerperio

BAJO RIESGO	Si 2 FR : - HBPM profiláctica 10 días (D) - <u>Si SOLO 2 factores B</u> : Movilización precoz e hidratación abundante. Si 3 FR : - HBPM profiláctica 6 semanas (D) - <u>Si SOLO 3 factores B</u> : HBPM profiláctica 10 días. Si ≥ 4 FR : - HBPM profiláctica 6 semanas (D)	A	Trombofilia de bajo riesgo (D) - Mutación heterocigota Factor V Leyden (FVL) - Mutación heterocigota Protrombina G20210A (PGM) - Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina y/o anticuerpos β-2-glicoproteína 1)
			Tabaquismo (>10 cigarrillos/día)
			Preeclampsia en gestación actual/CIR
			Paraplejía que no ha precisado HBPM durante la gestación
			Grandes venas varicosas
		B	Edad >35 años
			Multiparidad (≥ 3)
			Gestación múltiple
			Cesárea electiva (C)
			Parto instrumental
			Parto prolongado (>12h primíparas / >8h multiparas; una vez iniciado el trabajo de parto: dilatación 3 cms y dinámica regular) ⁽¹⁰⁰⁾
			Infección por COVID-19 >4 semanas

Aunque todos criterios considerados de bajo riesgo tienen un riesgo absoluto estimado menor al 1%, nos hemos basado en la *Guía de Práctica Clínica de la SOGC (Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy)*, para distinguir estos criterios en dos grupos (A y B), teniendo en cuenta que algunos de ellos tienen un mayor riesgo trombótico que el resto, basándose siempre en la evidencia clínica disponible.

Se debe prescribir tromboprofilaxis con **HBPM a dosis profilácticas** durante el puerperio en los siguientes casos:

- Ante la presencia de al menos 4 factores de bajo riesgo: HBPM profiláctica durante 6 semanas (D).
- Ante la presencia de 3 factores de bajo riesgo:
 - HBPM profiláctica durante 6 semanas (D).
 - Excepción*: Únicamente si los 3 factores de riesgo pertenecen al grupo B, se indicaría HBPM profiláctica durante 10 días.
- Ante la presencia de 2 factores de bajo riesgo:
 - HBPM profiláctica durante 10 días (D).
 - Excepción*: Únicamente si los 2 factores de riesgo pertenecen al grupo B, no estaría indicada la tromboprofilaxis farmacológica. Exclusivamente movilización precoz e hidratación abundante.

4) Manejo de la anticoagulación intraparto.

Se debe informar a las mujeres que estén en tratamiento anticoagulante que si tienen algún sangrado vaginal o ante sospecha de comienzo del trabajo de parto, no deben administrarse HBPM y deben consultar en Urgencias de Ginecología, donde el facultativo decidirá si la paciente debe o no continuar el tratamiento y la dosis a recibir.

Deben evitarse las técnicas regionales hasta al menos 12 horas después de la dosis profiláctica previa de HBPM, y 24 horas en el caso de dosis terapéuticas.

Aquellas pacientes que requieran dosis terapéuticas de heparina durante el embarazo, se podrían beneficiar durante el periodo intraparto del paso a HNF intravenosa por el hecho de poseer una vida media más corta (1.5 horas) y por la mayor eficacia del sulfato de protamina para revertir sus efectos. El sulfato de protamina es una proteína que neutraliza el efecto anticoagulante de la heparina, con un efecto rápido que persiste hasta dos horas. En el caso de la HNF revierte su efecto al 100%, mientras que en la HBPM solo lo revierte en un 80%. Entre sus efectos secundarios se encuentra la hipotensión por liberación de histamina, hipersensibilidad o anafilaxis, hipertensión pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico, trombocitopenia y alteración de la agregación plaquetaria

En aquellas pacientes en tratamiento con AVK que no lo han cambiado a heparina previamente, está indicado practicar una cesárea por el riesgo de hemorragia fetal. Debe suspenderse el tratamiento con AVK entre 4-6 semanas antes de la fecha probable de parto y sustituirse por HBPM o HNF.

La administración de AAS a dosis bajas de manera aislada no contraindica la técnica de la analgesia locorregional.

En el caso de cesárea programada o inducción del parto:

- Se suspenderá el tratamiento con heparina en aquellas pacientes con dosis profilácticas 12 horas antes de la hora programada
- En aquellas pacientes en tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM, el día antes de la inducción o cesárea debe cambiarse a dosis profilácticas. El día de la cesárea, se suspenderá el tratamiento (no se administrará la dosis matutina). Puede beneficiarse del uso de medias de compresión. La dosis terapéutica debe reiniciarse a las 12-24 horas. Así mismo, en las cesáreas es aconsejable dejar

drenajes en la pared debido al riesgo de hematoma a dicho nivel (2% con heparina) y realizar sutura discontinua en la piel.

- No se debe administrar HBPM durante las 4 horas posteriores al uso de la anestesia espinal o después de que se haya retirado el catéter epidural y no se debe retirar el catéter dentro de las 12 horas posteriores a la inyección más reciente.

MANEJO PERIPARTO	
HBPM o AAS con sangrado o dinámica uterina	Suspender HBPM o AAS
HBPM dosis terapéuticas	Analgesia locorregional > 24 h última dosis
HBPM dosis profilácticas	Analgesia locorregional > 12 h última dosis
HNF	Suspender 4-6 h antes o sulfato de protramina
AAS dosis bajas	No contraindica analgesia locorregional
Reinicio HBPM posparto	A las 12-24 h y como mínimo 6 h después de la retirada del catéter, en ausencia de sangrado

5) Algoritmo YEARS: sospecha de tromboembolismo pulmonar.

El tromboembolismo pulmonar es una de las principales causas de mortalidad materna.

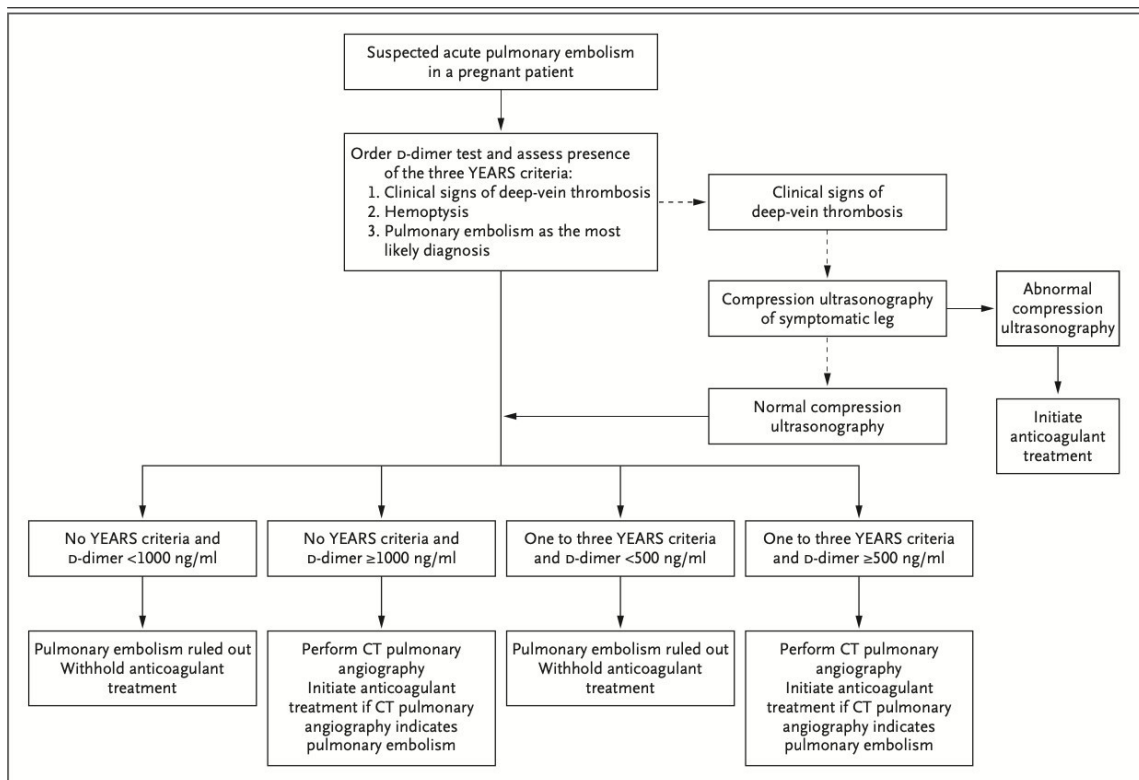
Debido a la baja sensibilidad y especificidad del Dímero D, todas las mujeres embarazadas con sospecha de embolismo pulmonar se someten a una angiografía pulmonar por tomografía computarizada (TC) o una gammagrafía de ventilación-perfusión, las cuales implican la exposición de la madre y el feto a la radiación.

A través del novedoso algoritmo YEARS (*) basado exclusivamente en tres criterios: **1. signos clínicos de trombosis venosa profunda, 2. hemoptisis y 3. embolia pulmonar como el diagnóstico más probables**; se pretende dar cabida a un plan de actuación adaptado al embarazo que evite de forma segura la obtención de imágenes diagnósticas en mujeres embarazadas con sospecha de embolia pulmonar.

La eficacia del algoritmo fue más alta durante el primer trimestre del embarazo y más baja durante el tercer trimestre; debido al aumento fisiológico del Dímero D durante el embarazo (**).

Este algoritmo puede ayudarnos fundamentalmente a descartar el TEP. Como conclusiones encontramos:

- Ante **signos de trombosis venosa profunda**: Realizar ecografía doppler en miembros inferiores (región poplítea e inguinal): Si se confirma trombosis venosa profunda, se confirma TEP sin precisar otra prueba de imagen.
- **Ningún criterio YEARS + Dímero D <1000**: Se descarta embolismo pulmonar. No se precisa anticoagulación.
- **Ningún criterio YEARS + Dímero D ≥1000**: Realizar Angio-TAC pulmonar e iniciar anticoagulación si se confirma embolismo pulmonar.
- **≥ 1 Criterio YEARS + Dímero D <500**: Se descarta embolismo pulmonar. No se precisa anticoagulación.
- **≥ 1 Criterio YEARS + Dímero D ≥500**: Realizar Angio-TAC pulmonar e iniciar anticoagulación si se confirma embolismo pulmonar.



6) Indicaciones del estudio de trombofilia.

No hay evidencia para realizar cribado universal. Debe ser un screening selectivo y sus indicaciones son:

- Antecedente personal de trombosis.
- Antecedentes de trombofilia en familiares de 1er Grado (Padres, hijos, hermanos)
- En las mujeres con aborto espontáneo recurrente, aborto tardío o muerte fetal y con preeclampsia grave de inicio precoz solo estaría indicado las pruebas para detección de Síndrome Antifosfolípido (IB)

Deberá incluir:

1. Mutación del factor V de Leiden; mutación de protrombina G20210A; y deficiencias de antitrombina, proteína S y proteína C (C).
2. Anticuerpos antifosfolípidos



No se recomienda la evaluación de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), los polimorfismos como C677T o medición de niveles de homocisteína en ayunas en la evaluación de una etiología trombofílica de TEV. Ya que no transmiten mayor riesgo de TEV ni estaría indicado la tromboprofilaxis en dichos casos para prevenirlo durante el embarazo (B).

Lo ideal es realizar el estudio:

- Sin embarazo
- Tras al menos 6 semanas del evento trombótico
- Sin tratamiento con anticoagulantes u hormonoterapia

Los estudios se deben realizar antes de la gestación, sino se ha realizado, deberá realizarse al inicio del embarazo porque puede cambiar la actitud terapéutica, teniendo en cuenta distinciones en el embarazo:

- La proteína S total y libre está disminuida en el embarazo. Usando otros valores de referencia.
- La resistencia a la Proteína C activada aumenta en el embarazo.
- La determinación de la actividad de la proteína C y S y antitrombina durante el tratamiento con AVK o heparina puede mostrar un valor falsamente bajo.

- **NO varían durante el embarazo:** mutación del factor V y del gen de la protrombina y del resto de determinaciones de trombofilia, tanto congénita como adquirida.



No está indicado el cribado universal de trombofilias en mujeres con resultados adversos del embarazo (preclampsia grave, CIR, muerte fetal o DPPNI ...) ya que, aunque algunos estudios pequeños crean controversia, actualmente no hay evidencia de que la tromboprolifaxis prevenga la recurrencia en estos pacientes ni un vínculo causal con las trombofilias hereditarias. (II, B)

7) Bibliografía.

1. Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline no. 37a. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015.
2. Greer IA, Thomson AJ. The acute management of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline no. 37b. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015.
3. ACOG. Practice Bulletin: Thromboembolism in pregnancy. *Obst Gynecol* 2011; 3: 718-29.
4. Wee-Shian Chan, MD, Vancouver BC Evelyne Rey, MD, Montreal QC Nancy E. Kent, MD, Vancouver BC . Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline, 2014.
5. Enfermedad tromboembólica venosa en la gestación. Guía Práctica de Asistencia SEGO. 2012. Disponible en www.sego.es.
6. Tromboembolismo venoso en la gestación y el puerperio. Protocolo de Medicina Maternofetal Hospital Clinic Barcelona. 2018. Disponible en www.medicinafetalbarcelona.org.
7. L.M. van der Pol, C. Tromeur, I.M. Bistervels, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2019;380:1139-49.
8. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401-7.
9. Trejo I., C. (2018). Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuadernos de Cirugía*, 18(1), 83-90.
doi:10.4206/cuad.cir.2004.v18n1-14
10. Camacho Solís, A. E., Méndez Zamora, A. M., & Martín Zamora, A. C. (2019). Eventos tromboembólicos y el embarazo: actualización en anticoagulación

- en mujeres embarazadas. *Revista Medica Sinergia*, 4(5), 77 - 88.
<https://doi.org/10.31434/rms.v4i5.210>
11. Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, et al. Ischemic Stroke during pregnancy and puerperium. *Stroke Res Treat* 2011; 2011: 606780.
 12. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attacks: A guideline for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227-76.
 13. Cáliz Cáliz R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y tratamiento. *Reumatol Clin*. 2019.
 14. Cáliz Cáliz R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte II: síndrome antifosfolípido obstétrico y situaciones especiales. *Reumatol Clin*. 2019.
 15. M.Á. Saavedra Salinas et al. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte I. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):295–304
 16. M.Á. Saavedra Salinas et al. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte II *Reumatol Clin*. 2015;11(5):305–315

8) Anexos.

Anexo 1. Niveles de evidencia y Grado de Recomendación.

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
<p>1++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a very low risk of bias</p> <p>1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a low risk of bias</p> <p>1- Meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a high risk of bias</p> <p>2++ High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal</p> <p>2+ Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal</p> <p>2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal</p> <p>3 Non-analytical studies, e.g. case reports, case series</p> <p>4 Expert opinion</p>	<p>A At least one meta-analysis, systematic review or randomised controlled trial rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A systematic review of randomised controlled trials or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results</p> <p>B A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+</p> <p>C A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++</p> <p>D Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+</p> <p>Good practice point</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group</p>

Anexo 2. Dosis recomendada de HBPM

Agente antitrombótico	Dosis profiláctica	Dosis intermedia	Dosis terapéutica (ajustada al peso)
HBPM			
Dalteparina (Fragmin®)	1 x 5.000 UI	1 x 100-150 UI/Kg 2 x 50-75 UI/Kg	1 x 200 UI/Kg 2 x 100 UI/Kg
Enoxaparina (Clexane®)	1 x 4.000 UI	1 x 100 UI/Kg o 2 x 50 UI/Kg	2 x 100 UI/Kg 1 x 150 UI/Kg
Tinzaparina (Innohep®)	1 x 4.500 UI	-	1 x 175 UI/Kg
HNF			
HNF	2-3 x 5.000 UI o 2 x 7.500 UI	-	Bolo de 80 UI IV seguido de 18 UI/Kg/h IV o 2 x 150-250 UI/d SC. TTPa objetivo: 1,5 - 2 x nivel basal

		Enoxaparina (Clexane®)	Dalteparina (Fragmin®)	Tinzaparina (Innohep®)
Dosis profilácticas	< 50 kg	20 mg/día	2500 UI/día	3500 UI/día
	50-90 kg	40 mg/día	5000 UI/día	4500 UI/día
	91-130 kg	60 mg/día	7500 UI/día	7000 UI/día
	131-170 kg	80 mg/día	10000 UI/día	9000 UI/día
	> 170 kg	0,6 mg/kg/día*	75 UI/kg/día	75 UI/kg/día*
Dosis profilácticas altas (intermedias)		40 mg/12 horas	5000 UI/12 horas	4500 UI/12 horas
Dosis terapéuticas		1 mg/kg/12 horas	100 UI/kg/12 horas	90 UI/kg/12 horas 175 UI/kg/24 horas
* Se puede administrar dividido en 2 dosis				

Anexo 3. Tromboprofilaxis durante el embarazo.

EMBARAZO		
ALTO RIESGO	HBPM a dosis terapéutica toda la gestación	Déficit de AT (<i>Derivar al hematólogo</i>) SAF trombótico En tratamiento con anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol y warfarina)
	HBPM a dosis profiláctica toda la gestación	Episodio TEV previo (idiopático / relacionado con gestación previa/ relacionado con toma de ACHO) o TEV recurrente que no recibe anticoagulación previo a la gestación Trombofilia de alto riesgo - Déficit Antitrombina - Mutación homocigota Factor V Leyden (FVL) - Mutación homocigota Protrombina G20210A (PGM) - Doble mutación heterocigota - Individualizar en: • Déficit Proteína C (<i>Derivar a unidad de trombosis</i>) • Déficit Proteína S (<i>Derivar a unidad de trombosis</i>)
RIESGO INTERMEDIO	HBPM a dosis profiláctica durante 10-14 días.	Infección por COVID-19 ≤ 4 semanas Procedimiento quirúrgico en el embarazo (Ej. Apendicectomía)
	HBPM a dosis profiláctica toda la gestación	Comorbilidad médica: cáncer, Enfermedad cardíaca, LES activo, EII, poliartropatía inflamatoria, síndrome nefrótico, DM 1 con nefropatía, drepanocitosis, ADVP actual (<i>consensuar con el especialista</i>)
BAJO RIESGO	<p>Si ≥ 4 factores de riesgo: considerar HBPM a dosis profiláctica durante toda la gestación.</p> <p>Si ≥ 3 factores de riesgo individualizar: considerar HBPM a dosis profiláctica toda la gestación vs movilización + evitar deshidratación +/- medias compresivas</p> <p>Si 2 factores de riesgo, no debe realizarse tromboprofilaxis durante la gestación.</p>	Trombofilia de bajo riesgo - Mutación heterocigota Factor V Leyden (FVL) - Mutación heterocigota Protrombina G20210A (PGM) - Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina y/o anticuerpos β-2-glicoproteína 1)
		Obesidad (IMC ≥ 30)
		Inmovilización ≥ 3 días
		FIV/TRA
		Edad >35 años
		Multiparidad (≥ 3)
		Tabaquismo (>10 cigarrillos/día)
		Grandes venas varicosas
		Preeclampsia en gestación actual/CIR
		Paraplejía. <i>Individualizar, considerar durante toda la gestación aunque factor único</i>
Historia familiar de 1er grado* de TEV no relacionado con estrógenos		
SITUACIONES ESPECIALES DURANTE EL EMBARAZO		
Considerar HBPM a dosis profiláctica <u>mientras persista la situación de riesgo</u> según otros factores de riesgo adicionales	Ingreso hospitalario que conlleve inmovilización Deshidratación / Hiperemesis gravídica	
	Infección sistémica actual Viajes de larga duración (>4 horas)	
Considerar HBPM a dosis profiláctica durante el primer trimestre. Posteriormente <i>individualizar</i> (considerar mantenerlo durante toda la gestación)	SHO	

Anexo 4. Tromboprofilaxis durante el puerperio.

PUERPERIO		
ALTO RIESGO	HBPM a dosis terapéutica durante 6 semanas y uso de medias de compresión	Déficit de AT (<i>Consensuar con el hematólogo</i>)
	En pacientes con anticoagulación oral previa consultar con hematólogo.	SAF trombótico
		Anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol y warfarina)
	HBPM a dosis profiláctica durante 6 semanas y uso de medias de compresión	Trombofilia de alto riesgo
		- Mutación homocigota Factor V Leyden (FVL)
		- Mutación homocigota Protrombina G20210A (PGM)
- Doble mutación heterocigota		
	- Déficit Proteína C (<i>Consensuar con el hematólogo</i>)	
	- Déficit Proteína S (<i>Consensuar con el hematólogo</i>)	
	Episodio TEV previo (cualquier escenario) o TEV recurrente	
	Cualquiera que haya utilizado HBPM antenatal	
	Infección por COVID-19 ≤ 4 semanas	
RIESGO INTERMEDIO	HBPM a dosis profiláctica durante 10 días y uso de medias compresivas .	Comorbilidad médica que no haya precisado HBPM durante la gestación
	Si persiste la situación de riesgo o ≥ 3 factores de riesgo intermedio, considerar extender a 6 semanas postparto.	Procedimiento quirúrgico (no obstétrico) en el puerperio (Ej. Apendicectomía)
		Hemorragia postparto >1 litro o transfusión de sangre
		Éxitus fetal en gestación actual
		Fiebre puerperal
		Reingreso o ingreso prolongado (≥ 3 días) en el puerperio (incluyendo también ILEs y abortos)
		Cesárea en curso de parto
		Historia familiar de 1er grado* de TEV no provocada o relacionada con estrógenos en < 50 años
		Obesidad (IMC ≥ 30)
		Inmovilización ≥ 3 días
BAJO RIESGO	Si 2 FR:	A Trombofilia de bajo riesgo
	- HBPM profiláctica 10 días.	- Mutación heterocigota Factor V Leyden (FVL)
	- <u>Si SOLO 2 factores B:</u> Movilización precoz e hidratación abundante.	- Mutación heterocigota Protrombina G20210A (PGM)
		- Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina y/o anticuerpos β-2-glicoproteína 1)
		Tabaquismo (>10 cigarrillos/día)
		Preeclampsia en gestación actual/CIR
	Si 3 FR:	Paraplejía que no ha precisado HBPM durante la gestación
	- HBPM profiláctica 6 semanas.	Grandes venas varicosas
	- <u>Si SOLO 3 factores B:</u> HBPM profiláctica 10 días.	B Edad >35 años
		Multiparidad (≥ 3)
		Gestación múltiple
	Si 4 FR:	Cesárea electiva
	- HBPM profiláctica 6 semanas.	Parto instrumental
	Parto prolongado (>12h primíparas / >8h múltiparas; una vez iniciado el trabajo de parto: dilatación 3 cms y dinámica regular) ⁽¹⁰⁰⁾	
	Infección por COVID-19 >4 semanas	



Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna
UNIDAD DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

PROTOCOLO DE ABORDAJE CLÍNICO DE LA TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL DE MIEMBROS INFERIORES (Fecha actualización ENERO 2024)

*Dr. Juan Criado García, FEA Medicina Interna.
-Unidad de ETV-*

La trombosis venosa superficial (TVS) o tromboflebitis superficial de los miembros inferiores hace referencia a la inflamación y trombosis del sistema venoso superficial. Éste engloba principalmente a las venas safena mayor (o interna) y menor (o externa) con sus tributarias, al arco venoso dorsal del pie y al sistema de venas perforantes. Los factores de riesgo son los mismos que para la trombosis venosa profunda (TVP), si bien la presencia de venas varicosas se describe en el 60-90% de los pacientes con TVS.

La TVS es una patología frecuente en Atención Primaria y Urgencias, donde se puede subestimar el riesgo de complicaciones. Se calcula que el 18% de los pacientes con TVS presentan una TVP asociada y casi el 7% un tromboembolismo pulmonar. Debido a la elevada frecuencia de falsos negativos el dímero D carece de utilidad en esta patología, siendo la ecografía la prueba diagnóstica de referencia. La ecografía permite no solo la confirmación diagnóstica sino que supone una herramienta imprescindible en el manejo terapéutico de la TVS.

Existen **dos características ecográficas** básicas que determinan el tratamiento de la TVS:

1. Distancia del trombo al cayado safeno-femoral o al cayado safeno-poplíteo.
2. Tamaño del trombo en centímetros.

- Aquellos pacientes con TVS y TVP asociada o con un trombo a menos de 3 cms del cayado safeno-femoral o safeno-poplíteo requerirían anticoagulación a dosis plenas.

- Las TVS con un trombo a más de 3 cms de estos cayados pero con un tamaño mayor o igual a 5 cms requerirían manejo con fondaparinux, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas/intermedias o Rivaroxaban 10 mg/24h (**ver tabla figura 1**).

- Pacientes con TVS con un tamaño menor o igual a 5 cms pero con factores de riesgo asociados requerirían manejo con fondaparinux, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas/intermedias o Rivaroxaban 10 mg/24h.

- Los pacientes con TVS con un tamaño menor a 5 cms, y sin otros factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa (ETV) asociados, podrían recibir un manejo

conservador (**ver figura 1**).

Factores de riesgo en TVS

Se considerarían: la ETV previa y/o familiar, la gestación, el sexo masculino, la presencia de síntomas severos, las trombofilias conocidas, el tratamiento con hormonas, la cirugía reciente (< 4- 6 semanas) y el cáncer activo.

TVS en mujeres embarazadas

El embarazo es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de ETV. En estas mujeres tanto el diagnóstico como el tratamiento de la TVS puede ser complejo. Al igual que en la mujer no gestante el método diagnóstico sigue siendo la ecografía, si bien existen diferencias importantes con respecto al tratamiento farmacológico (ver **figura 2**):

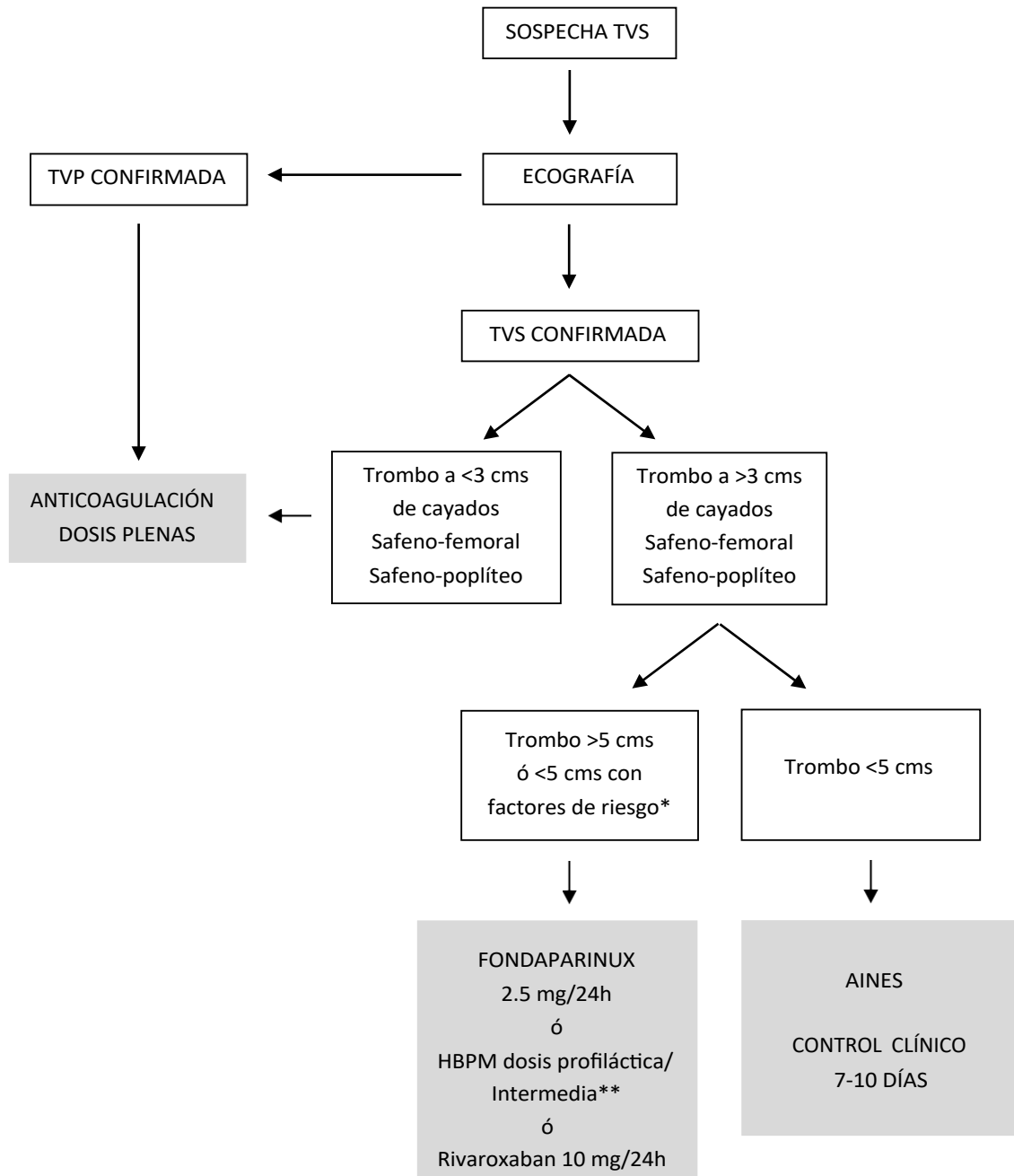
- En aquellas pacientes con TVP asociada o TVS a menos de 3 cms de los cayados la anticoagulación debe realizarse con HBPM a dosis plenas.
- En TVS aislada, con el trombo a > de 3 cms de los cayados y longitud superior a 5 cms se iniciará enoxaparina a dosis intermedias (1 mg/kg/24h) de 1 a 6 semanas, dependiendo de la evolución.
- TVS aislada con el trombo a > 3 cms de cayados y longitud < 5 cms se podría plantear observación y valorar nueva ecografía a la semana dependiendo de la evolución clínica. Estas pacientes deben ser **valoradas individualmente**.

Manejo de la TVS al alta

Una vez que el paciente es diagnosticado de TVS se establecería un circuito de derivación que permita el manejo y supervisión adecuada de esta patología. En función del tratamiento y de la presencia o no de factores de riesgo se indicaría (**figura 3**):

- Pacientes con anticoagulación a dosis plenas (TVS con TVP asociada o TVS a < 3 cms de cayados) se derivarían a Consulta Externa de ETV (MI).
- Pacientes con TVS tratada con fondaparinux o HBPM a dosis profiláctica/intermedia y que asocien algún factor de riesgo de ETV se derivarían a Consulta Externa de ETV (MI).
- Todas las gestantes con TVS, con o sin HBPM, deberían ser remitidas a la Consulta de ETV (MI).
- Pacientes con TVS tratada con fondaparinux o HBPM a dosis profiláctica/intermedia y sin factores de riesgo de ETV continuarían seguimiento en Atención Primaria.

FIGURA 1: ESQUEMA DE MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL (TVS) DE MIEMBROS INFERIORES



***Factores riesgo:**
 ETV previa y/o familiar, gestación, sexo masculino, síntomas severos, trombofilia, hormonoterapia, cirugía reciente, cáncer.

**HBPM	Dosis profilácticas	Dosis intermedias
Enoxaparina	40 mg/día	1 mg/kg/día
Tinzaparina	4500 UI/día	
Bemiparina	3500 UI/día	
Dalteparina	5000 UI/día	
Nadroparin	2850 UI/día	

FIGURA 2: ESQUEMA DE MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL (TVS) DE MIEMBROS INFERIORES EN GESTANTES

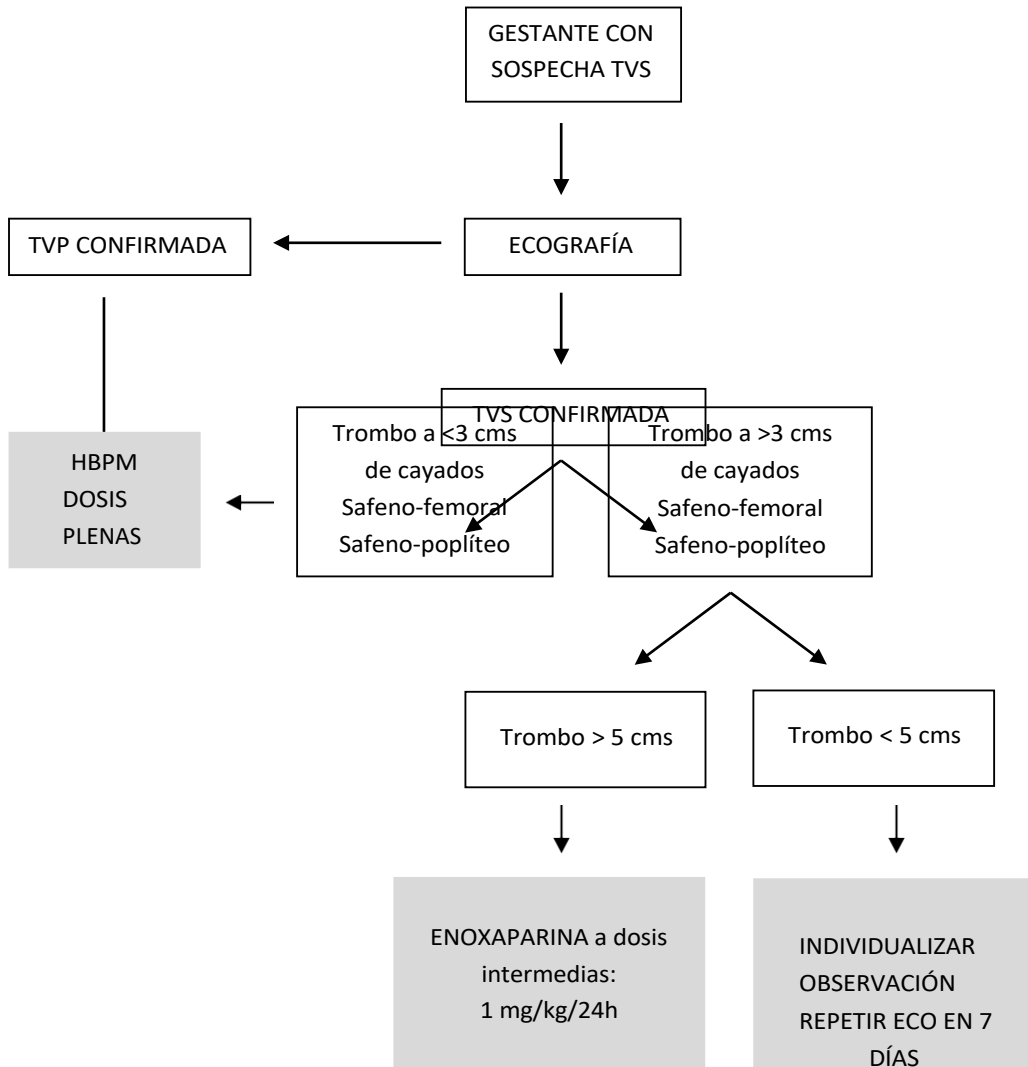
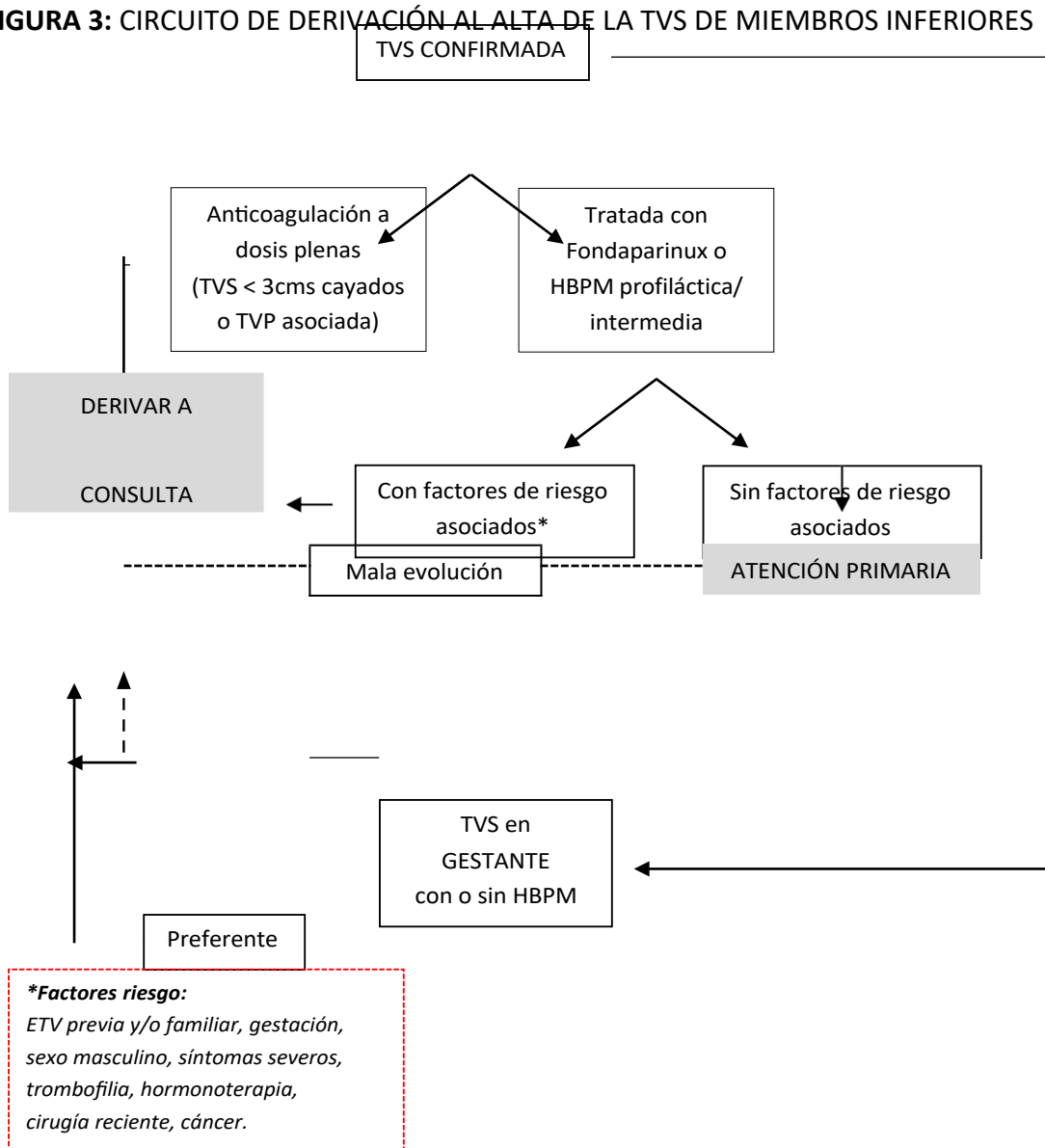


FIGURA 3: CIRCUITO DE DERIVACIÓN AL ALTA DE LA TVS DE MIEMBROS INFERIORES



BIBLIOGRAFÍA

1. Annual diagnosis rate of superficial-vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. Frappe P, et al. *J Thromb Haemost.* 2014 Jun;12(6):831-8. doi: 10.1111/jth.12575.
2. Superficial vein thrombosis: risk factor, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2013. Decousus, et al. *Curr Opin Pulm Med.* 2003 Sep;9(5):393-7.
3. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Di Minno MN, et al. *J Thromb Haemost.* 2016 May;14(5):964-72. doi: 10.1111/jth.13279
4. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. Sartori, et al. *Thromb Res.* 2015 Apr;135(4):673-8. doi: 10.1016/j.thromres.2015.02.007.
5. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. Roddy SP. *J Vasc Surg.* 2012 Oct;56(4):1178. doi: 10.1016/j.jvs.2012.08.057.
6. Management of superficial vein thrombosis. Cosmi B. *J Thromb Haemost.* 2015 Jul;13(7):1175-83. doi: 10.1111/jth.12986.
7. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. Scott G, et al. *Br J Haematol.* 2015 Mar;168(5):639-45. doi: 10.1111/bjh.13255.
8. Treatment of lower extremity superficial thrombophlebitis. Di Nisio M, et al. *JAMA.* 2018 Dec 11;320(22):2367-2368. doi: 10.1001/jama.2018.16623.
9. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. Decousus H, et al. *N Engl J Med.* 2010 Sep 23;363(13):1222-32. doi: 10.1056/NEJMoa0912072.
10. Manejo de la tromboflebitis superficial en la mujer embarazada. Cruz-Caparrós, et al. *Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI)*, 2018 (Agos); 3 (2):102-104.
11. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Stevens SM, et al. *Chest.* 2021 Dec;160(6):e545-e608.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETV) EN LA GESTANTE

Fecha actualización: Febrero 2024

El principal problema diagnóstico de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) en el embarazo radica en que los síntomas y signos que ocasiona en una gestante pueden, perfectamente, ser achacados al propio embarazo.

A menudo estas mujeres acuden a los servicios de urgencias aquejando hinchazón de las piernas en una gestación avanzada, disnea que puede atribuirse a la compresión por el útero grávido, taquicardia explicable por el embarazo o taquipnea.

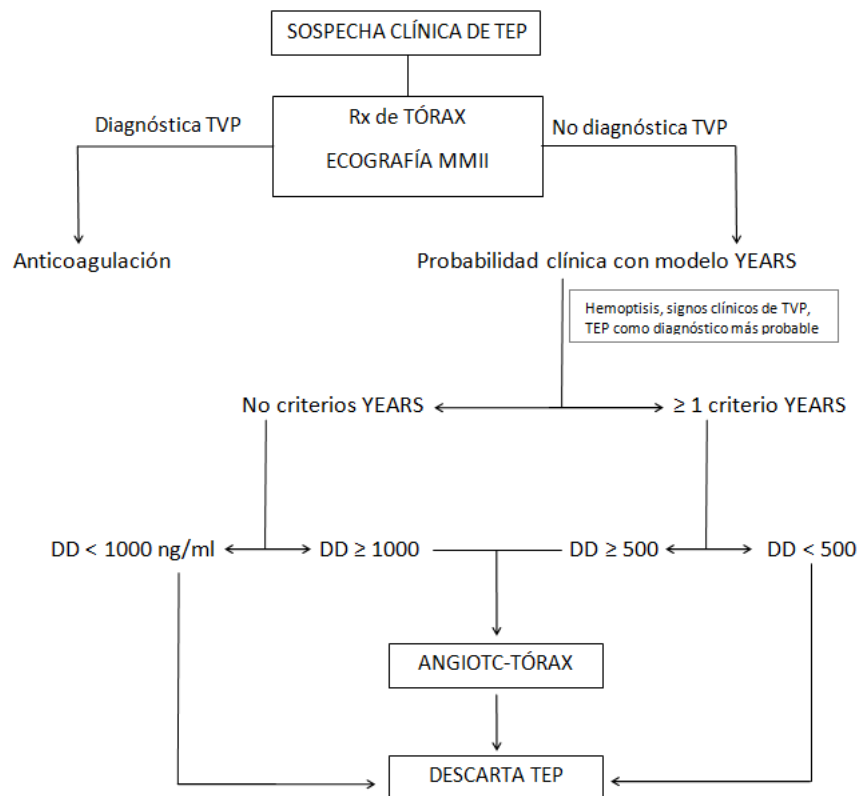
Por tanto, la sospecha clínica es muy importante para llegar al diagnóstico en este grupo de pacientes. El retraso en identificar una enfermedad tromboembólica en una gestante coloca a la enferma en una situación de riesgo para su vida. Debido a esto, en todas las mujeres con síntomas y signos sugestivos de ETV deben ser sometidas a pruebas objetivas para descartar o confirmar esta enfermedad. En los casos en los que la sospecha clínica sea alta se debe de iniciar el tratamiento anticoagulante mientras se realizan las exploraciones complementarias.

La ecografía de compresión de las piernas es el primer test que se debe de practicar en una mujer embarazada con sospecha de trombosis venosa profunda (TVP). Las enfermas con una ecografía patológica, definida como la presencia de un segmento de vena poplítea o más proximal no compresible, pueden ser diagnosticadas de ETV y tratadas adecuadamente. Sin embargo, la ecografía de compresión es menos segura en la zona de las venas de la pantorrilla y en la vena ilíaca. Ante un cuadro clínico sugestivo de trombosis de vena ilíaca por presentar hinchazón de toda la pierna, dolor abdominal bajo o lumbar, o dificultad para la compresión de la vena femoral, puede ser de ayuda el eco doppler pulsado, al poner de manifiesto la ausencia de flujo en la zona alta de la vena femoral, lo que sugiere dicha trombosis ilíaca. En estos casos se debe de iniciar el

tratamiento y se puede: o repetir la eco doppler en 5-7 días y si entonces es negativa suprimirlo, o realizar una resonancia nuclear magnética de la zona del trombo, si está disponible (sin gadolinio).

En el caso de sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP) se plantea el siguiente algoritmo:

Algoritmo diagnóstico del TEP en la gestante

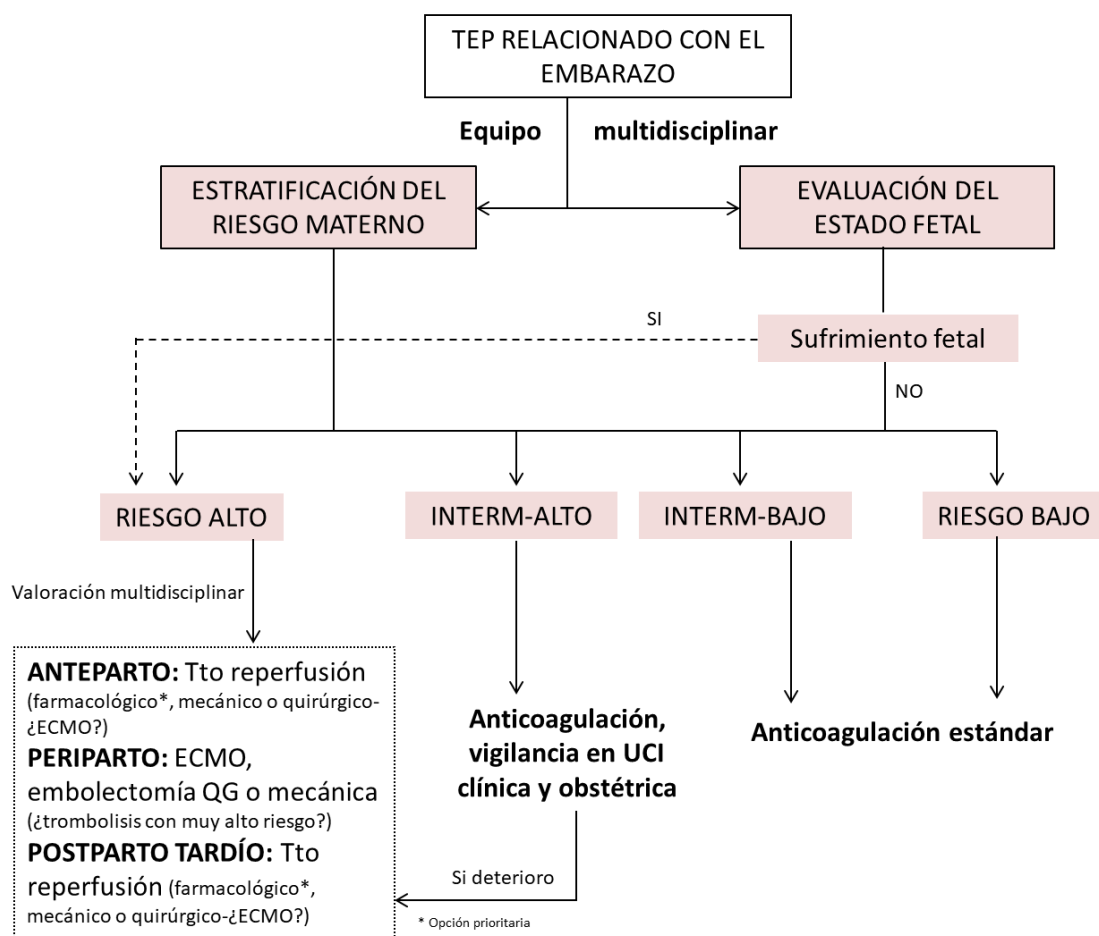


En aquellas circunstancias donde el Angio-TC tórax no sea concluyente o esté artefactado, continuar con el proceso diagnóstico dependerá de la sospecha clínica. Si persiste alta podría realizarse gammagrafía, resonancia, ecografía compresiva/doppler, ecocardiografía o, si es necesario arteriografía pulmonar, pero bajo indicación y supervisión de un experto.

El manejo del TEP en la mujer embarazada, sin importar su nivel de riesgo, las decisiones deben tomarse por un equipo multidisciplinar que incluya, además del Internista o Neumólogo, al Ginecólogo, Intensivista y Hematólogo. En su consideración debe tenerse

en cuenta tanto la evaluación **del riesgo en la madre** como la presencia de **sufrimiento fetal**. El tratamiento del TEP de riesgo intermedio-alto requiere una supervisión más estrecha en la UCI, y si no hay disponibilidad de camas, en la UCRI. La presencia de inestabilidad hemodinámica en la gestante o el sufrimiento fetal, independientemente del compromiso materno, se debe considerar como TEP de alto riesgo y, en estos casos, no difiere de forma significativa del algoritmo de tratamiento en la mujer no gestante; siendo la trombolisis la terapia de reperfusión indicada a pesar del alto riesgo de hemorragias mayores (18% anteparto, 58% postparto), especialmente en las 72 horas después del alumbramiento. La trombolisis sistémica se constituye como una contraindicación relativa, no absoluta. Una vez diagnosticado el TEP en la gestante se propone el siguiente esquema y toma de decisiones.









Algoritmo de evaluación y toma de decisiones en TEP relacionado con el embarazo



Para completar este documento se recomienda consulta el “**Protocolo TEP 2024**” completo.

Article

PICO Questions and DELPHI Methodology for the Management of Venous Thromboembolism Associated with COVID-19

Antoni Riera-Mestre ^{1,2,*} , Luis Jara-Palomares ^{3,4} , Ramón Lecumberri ^{5,6} , Javier Trujillo-Santos ^{7,8} ,
Enric Grau ⁹, Angeles Blanco-Molina ¹⁰, Ana Piera Carbonell ¹¹ , Sonia Jiménez ¹², Manuel Frías Vargas ¹³,
Mari Paz Fuset ¹⁴, Sergi Bellmunt-Montoya ^{15,16,17} , Manuel Monreal ^{8,18} , David Jiménez ^{4,19,20} 
and on behalf of the COVILAX Project [†]



Citation: Riera-Mestre, A.; Jara-Palomares, L.; Lecumberri, R.; Trujillo-Santos, J.; Grau, E.; Blanco-Molina, A.; Piera Carbonell, A.; Jiménez, S.; Frías Vargas, M.; Fuset, M.P.; et al. PICO Questions and DELPHI Methodology for the Management of Venous Thromboembolism Associated with COVID-19. *Viruses* **2021**, *13*, 2128. <https://doi.org/10.3390/v13112128>

Academic Editors:
Giuseppe Camporese and
Pierpaolo Di Micco

Received: 22 September 2021
Accepted: 19 October 2021
Published: 22 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Internal Medicine Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), 08907 Barcelona, Spain
- ² Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat de Barcelona, 08907 Barcelona, Spain
- ³ Medical-Surgical Unit for Respiratory Diseases, Virgen del Rocío University Hospital, 28029 Sevilla, Spain; luisoneumo@hotmail.com
- ⁴ Center for Biomedical Research in Respiratory Diseases Network (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain; djimenez.hrc@gmail.com
- ⁵ Hematology Department, Clínica Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain; rlecumber@unav.es
- ⁶ Center for Biomedical Research Network on Cardiovascular Diseases (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
- ⁷ Internal Medicine Department, Hospital General Universitario Santa Lucía, 30204 Cartagena, Spain; javier.trujillosantos@gmail.com
- ⁸ Faculty of Health Sciences, Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), 30107 Murcia, Spain; mmonreal.germanstrias@gencat.cat
- ⁹ Hematology Department, Lluís Alcanyis de Xativa Hospital, 46800 Valencia, Spain; grau_enr@gva.es
- ¹⁰ Internal Medicine Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, 10004 Córdoba, Spain; mablancom@telefonica.net
- ¹¹ Luanco Health Center, 33440 Gozón, Spain; apiecar@gmail.com
- ¹² Emergency Area, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain; sjimenez131707@gmail.com
- ¹³ Comillas Health Center, 28019 Madrid, Spain; manueldejesus.frias@salud.madrid.org
- ¹⁴ Intensive Medicine Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), 08907 Barcelona, Spain; mfasst@bellvitgehospital.cat
- ¹⁵ Angiology and Vascular Surgery Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; sbellmunt@vhebron.net
- ¹⁶ Surgery Department, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain
- ¹⁷ Vall d'Hebron Institut de Recerca, 08035 Barcelona, Spain
- ¹⁸ Internal Medicine Department, Germans Trias i Pujol University Hospital, 08916 Badalona, Spain
- ¹⁹ Pulmonology Department, Ramón y Cajal Hospital (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain
- ²⁰ Department of Medicine, Alcalá University, 28805 Madrid, Spain
- * Correspondence: ariera@bellvitgehospital.cat; Tel.: +34-93-260-76-99
- † The COVILAX Project is explained in materials and methods.

Abstract: Patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) have a higher risk of venous thromboembolic disease (VTE) than patients with other infectious or inflammatory diseases, both as macrothrombosis (pulmonary embolism and deep vein thrombosis) or microthrombosis. However, the use of anticoagulation in this scenario remains controversial. This is a project that used DELPHI methodology to answer PICO questions related to anticoagulation in patients with COVID-19. The objective was to reach a consensus among multidisciplinary VTE experts providing answers to those PICO questions. Seven PICO questions regarding patients with COVID-19 responded with a broad consensus: 1. It is recommended to avoid pharmacological thromboprophylaxis in most COVID-19 patients not requiring hospital admission; 2. In most hospitalized patients for COVID-19 who are receiving oral anticoagulants before admission, it is recommended to replace them by low molecular weight heparin (LMWH) at therapeutic doses; 3. Thromboprophylaxis with LMWH at standard doses is suggested for COVID-19 patients admitted to a conventional hospital ward;

4. Standard-doses thromboprophylaxis with LMWH is recommended for COVID-19 patients requiring admission to Intensive Care Unit; 5. It is recommended not to determine D-Dimer levels routinely in COVID-19 hospitalized patients to select those in whom VTE should be suspected, or as a part of the diagnostic algorithm to rule out or confirm a VTE event; 6. It is recommended to discontinue pharmacological thromboprophylaxis at discharge in most patients hospitalized for COVID-19; 7. It is recommended to withdraw anticoagulant treatment after 3 months in most patients with a VTE event associated with COVID-19. The combination of PICO questions and DELPHI methodology provides a consensus on different recommendations for anticoagulation management in patients with COVID-19.

Keywords: venous thromboembolic disease; COVID-19; coronavirus; pulmonary embolism; deep vein thrombosis; anticoagulation

1. Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) mainly affects the respiratory system but is frequently accompanied by extrapulmonary manifestations [1,2]. There is strong evidence that patients with COVID-19 have a higher risk of arterial thrombosis and venous thromboembolic disease (VTE) than patients with other infectious or inflammatory diseases [3–5]. This increased risk of VTE, both in the form of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE), is due to the presence of hypercoagulability, endothelial damage, and venous stasis [2,3,5]. In addition, in some patients with COVID-19, pulmonary inflammation and local endothelial damage with subsequent complement system activation, thrombin generation, platelet and leukocyte recruitment, and the initiation of innate and adaptive immune responses, may lead to in situ pulmonary microthrombosis (thromboinflammation) [3,6].

Although there are numerous publications on the prevention and treatment of VTE in patients with COVID-19, the evidence generated to date has not been sufficiently consistent to make solid recommendations [7–10]. For this reason, the aim of the present study was to seek a consensus among VTE experts on the use of anticoagulation in patients with COVID-19.

2. Materials and Methods

The COVILAX project (COVID-19 and thromboprophylaxis of VTE) is a multidisciplinary consensus among experts in the management of patients with VTE. The aim was to improve knowledge of COVID-19-associated VTE and to provide clinicians with consensus recommendations in those areas that are more controversial and have less scientific evidence in prevention, diagnosis, and treatment. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona, Spain; ethic approval number PR361/21).

The duration of the project was 6 months, between March and August 2021. The main objective was to reach a consensus on thromboprophylaxis, diagnosis, and treatment of VTE in patients with COVID-19 in different clinical situations, especially regarding the use of anticoagulant drugs. The methodology used established a set of clinical issues using PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes) questions and then applied DELPHI method to provide responses [11,12]. DELPHI is a structured methodology that systematically collects expert opinions on a particular issue and builds a general group consensus [13]. The benefits of the DELPHI methodology have been widely described in the literature [11–13]. A panel of 13 national experts was recruited for the project, which was developed in four phases. In phase 1, a group of experts (ARM, RL, SJ, MFV, MM, and DJ) defined the domains and PICO questions to be addressed. In phase 2, another group of experts (LJP, JTS, EG, ABM, APC, MPF, and SBM) discussed and answered the PICO questions. In phase 3, the first group discussed the answers elaborated by the second group

and after several rounds of feedback, drafted a response for each PICO question. In phase 4, each member of the panel individually expressed his/her agreement or disagreement with the answers to the PICO questions, and the degree of agreement was recorded. Throughout the project there was an active discussion and continuous feedback via the WITHIN3 platform (<https://www.within3.com/>), with individual password access.

The panel used the terms “recommended” or “suggested”, if the strength of the recommendation was strong or weak, respectively [14]. The term standard-doses of pharmacological thromboprophylaxis refers to the usual doses of the different low-molecular-weight heparins (LMWH) for thromboprophylaxis according to their approved drug labeling, to differentiate them from intermediate or therapeutic anticoagulant doses.

3. Results

Four domains and seven PICO questions were defined (Table 1). Overall, there was an initial consensus on two general recommendations that affect all PICO questions. Firstly, a dose adjustment of LMWH is recommended in obese patients and in patients with renal insufficiency. In the case of patients with obesity (defined by a body mass index $> 30 \text{ kg/m}^2$ or weight $> 100 \text{ kg}$), the adjustment would be made according to different recommendations [15–17]. In patients with renal failure (defined by a glomerular filtration rate $< 30 \text{ mL/min}$), the recommended dose in each medication data sheet of the different LMWHs should be used [18]. Secondly, it is recommended to consider risk factors for bleeding (Table 2) and to assess bleeding risk individually in all patients with COVID-19 before initiating any anticoagulant therapy, although no agreement was reached on how this risk should be graded.

Table 1. Domains to be addressed with their respective PICO questions.

Domain	PICO Question
Domain 1: thromboprophylaxis in COVID-19 patients not requiring hospital admission.	<p>PICO 1: Which patients with COVID-19 not requiring hospital admission should receive standard-doses of pharmacological thromboprophylaxis? P: COVID-19 patient without hospital admission criteria I: standard-doses of pharmacological thromboprophylaxis C: recommend mobilization (avoid sedentarism) but without pharmacological thromboprophylaxis O: symptomatic VTE</p>
Domain 2: thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients.	<p>PICO 2: In hospitalized patients for COVID-19 who were receiving anticoagulation with oral anticoagulants prior to admission, should we substitute them with LMWH? P: COVID-19 patients admitted in a conventional ward who received previous oral anticoagulant treatment I: LMWH at anticoagulant dose C: the same oral anticoagulant treatment prior to admission O: the same goal of oral anticoagulation (prevent arterial or venous thrombosis)</p>
	<p>PICO 3: What is the optimal dose of LMWH for most COVID-19 patients admitted to a conventional hospital ward? P: COVID-19 patients admitted to a conventional hospital ward I: intermediate or therapeutic doses of LMWH C: standard doses of pharmacological thromboprophylaxis O: symptomatic VTE/need for NIMV-IOT-ECMO/mortality/major bleeding</p>
	<p>PICO 4: What is the optimal dose of LMWH for most COVID-19 patients admitted to an Intensive Care Unit (ICU)? P: COVID-19 patients admitted to an ICU I: intermediate or therapeutic doses of LMWH C: standard-doses of pharmacological thromboprophylaxis O: symptomatic VTE/need for NIMV-IOT-ECMO/mortality/major bleeding</p>

Table 1. Cont.

Domain	PICO Question
Domain 3: diagnosis and treatment guide of vte in COVID-19 hospitalized patients.	PICO 5: Which is the significance of high D-dimer levels in hospitalized patients for COVID-19? P: patients admitted for COVID-19 I: does the D-dimer have other utilities (diagnostic or therapeutic) in this context? C: continue using D-dimer in the context of low clinical suspicion due to its high negative predictive value O: symptomatic VTE/COVID-19 severity/mortality
	PICO 6. Which patients without COVID-19-associated VTE should receive extended standard-doses thromboprophylaxis after hospital discharge? P: patients without VTE during hospitalization for COVID-19 at hospital discharge I: extended thromboprophylaxis after discharge C: thromboprophylaxis during hospitalization O: symptomatic VTE/major bleeding/mortality
Domain 4: follow-up after discharge of patients admitted for COVID-19 with and without a vte event.	PICO 7. Which is the optimal duration of anticoagulant treatment for patients with COVID-19 associated VTE? P: patient suffering VTE (proximal DVT and/or PE) associated with COVID-19 I: extended anticoagulant treatment (beyond the first 3 months) C: anticoagulant treatment for 3 months O: symptomatic recurrent VTE/major bleeding/clinically relevant non-major bleeding/mortality

Abbreviations. COVID-19: coronavirus disease 2019; PICO: Patient, Intervention, Comparison, Outcomes; VTE: venous thromboembolic disease; LMWH: low molecular weight heparins; NIMV-IOT-ECMO: non-invasive mechanical ventilation-oro-tracheal intubation-extracorporeal membrane oxygenation; ICU: Intensive Care Units.

Table 2. Risk factors for bleeding with anticoagulant therapy.

Advanced age (particularly >75 years)
Previous bleeding (if not associated with a reversible or treatable cause)
Recent surgery
Active cancer
Anaemia
Thrombocytopenia (particularly <50,000/ μ L)
Previous stroke, either haemorrhagic or ischaemic
Renal failure
Liver failure
Concomitant antiplatelet therapy or non-steroidal anti-inflammatory drugs

3.1. Domain 1: Thromboprophylaxis in COVID-19 Patients Not Requiring Hospital Admission

PICO 1: Which Patients with COVID-19 Not Requiring Hospital Admission Should Receive Standard-Doses of Pharmacological Thromboprophylaxis?

1. It is recommended to avoid pharmacological thromboprophylaxis in most COVID-19 patients that do not require hospital admission.

2. It is suggested that standard-doses of thromboprophylaxis might be administered to those patients with symptomatic COVID-19 and risk factors for VTE (Table 3), although not requiring hospital admission.

Table 3. Risk factors for venous thromboembolic disease.

Obesity
Family or personal history of
VTE Active cancer
Pregnancy/Puerperium/Estrogen replacement therapies
Recent history (<1 month) of: Major surgery Immobilization (≥3 days) due to acute medical illness
Hereditary thrombophilia (factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation, protein C, S or antithrombin III deficiencies) or acquired (antiphospholipid syndrome).

Consensus: 13/13

Comments: There are no strong data to support routine use of standard-doses of pharmacological thromboprophylaxis in these patients. A randomized clinical trial (RCT) was published evaluating the efficacy and safety of sulodexide in patients with COVID-19 who did not require hospital admission [19]. In this RCT, sulodexide significantly reduced the need for hospital admission compared to placebo (17.7% versus 29.4%) at 21 days. Some major limitations of this trial are the lack of double-blinding, the small sample size, and the heterogeneity of the concomitant treatments received by both groups. Pending the results of ongoing RCTs (ClinicalTrials.gov: NCT04400799, NCT04492254), the panel considered the increased risk of VTE in COVID-19 patients who have additional thrombotic risk factors (Table 3), even if not requiring hospital admission, and suggests pharmacological thromboprophylaxis when any of these factors coexist [2,20].

3.2. Domain 2: Thromboprophylaxis in Hospitalized COVID-19 Patients

3.2.1. PICO 2: In Hospitalized Patients for COVID-19 Who Were Receiving Anticoagulation with Oral Anticoagulants Prior to Admission, Should We Substitute Them with LMWH?

1. In most hospitalized patients for COVID-19 who were receiving oral anticoagulants before admission, it is recommended to replace them by LMWH at therapeutic doses.

2. It is suggested to maintain treatment with vitamin K antagonists (VKA) in patients with mechanical heart valves who require hospitalization for COVID-19, if clinically stable.

Consensus: 13/13

Comments: Patients with COVID-19 who require hospital admission receive treatments that could modify the effect of oral anticoagulants, mainly VKA [21]. In addition, these patients often require invasive procedures and may have difficulties with oral tolerance [22,23]. The use of LMWH during hospital admission minimizes the risk of drug-drug interactions and facilitates the performance of invasive procedures [7,8]. However, the use of VKAs is the recommended treatment for patients with mechanical heart valves. There are no data to support the use of non-vitamin K oral anticoagulants in these patients. The interruption of VKAs for planned invasive procedures or hospital admission for other reasons, such as COVID-19 infection, is a complex issue associated with multiple factors including the type and location of the prosthetic valve, reason for interruption, thromboembolic risk, and the duration of interruption. For clinically unstable patients, therapeutic bridging with either UFH or LMWH is required, although the evidence is scarce and a case-by-case evaluation should be performed [24].

3.2.2. PICO 3: What Is the Optimal Dose of LMWH for Most COVID-19 Patients Admitted to a Conventional Hospital Ward?

1. Thromboprophylaxis with LMWH at standard doses (versus therapeutic anticoagulation) is suggested for COVID-19 patients admitted to a conventional hospital ward, unless contraindicated.

Consensus: 13/13

Comments: The main objectives of the different RCTs that analyze the possible benefits of therapeutic anticoagulation are not focused on VTE prevention but on COVID-19

treatment [22,25]. In the ACTION RCT, which enrolled stable (more than 93%) and unstable hospitalized patients with COVID-19, therapeutic anticoagulation with rivaroxaban 20 mg/day (in clinically stable patients) or enoxaparin 1 mg/kg/12 h (in clinically unstable patients) was not superior to standard doses of thromboprophylaxis with enoxaparin in terms of the hierarchical composite endpoint of mortality, hospital stay, or days free from requiring oxygen therapy [22]. A recent multi-platform RCT (mpRCT) compared therapeutic-dose anticoagulation with LMWH with standard-dose thromboprophylaxis with LMWH in non-critically patients with COVID-19. The results showed an adjusted absolute difference in organ support, with free days up to day 21 among patients who survived to hospital discharge of 4% in favor of therapeutic-dose anticoagulation (95% credible interval, 0.5–7.2) [25]. During hospitalization, 16 (1.4%) venous thrombotic events occurred in patients receiving therapeutic anticoagulation and 26 (2.5%) in those receiving standard-dose thromboprophylaxis. A major bleeding episode occurred in 1.9% (22/1180) of patients receiving therapeutic anticoagulation (three of them fatal), and in 0.9% (9/1047) of those receiving standard-dose thromboprophylaxis (one of them fatal). The open-label design, the different definitions used for critical and non-critical patients in the three platforms, the lack of detailed screening data to compare the most common reasons for exclusion from the trial, and the potential for ascertainment bias of major bleeding episodes are the main limitations of this study. Preliminary results of the RAPID RCT did not demonstrate a benefit of therapeutic anticoagulation with heparin compared to standard-dose thromboprophylaxis in patients admitted to a conventional hospital ward for COVID-19 and elevated D-dimer in terms of the combined primary endpoint of ICU admission or mechanical ventilation (invasive or non-invasive) or death at 28 days (16.2% vs. 21.9%). In the same RCT, the group receiving therapeutic anticoagulation had lower mortality than the group receiving standard-dose thromboprophylaxis (1.8% vs. 7.6%). Surprisingly, the risk of bleeding was lower, although not statistically significant, in the group that received therapeutic anticoagulation than in the group that received standard doses of thromboprophylaxis (0.9% vs. 1.7%) [26]. However, this RCT resulted as underpowered because at 75% of the originally planned sample size an interim analyses was pre-specified and established that the sample should be increased if the conditional power was between 60% and 80%. Although the conditional power obtained was below 60%, the sample size was not increased, thus RAPID trial remained underpowered for the analysis of the primary outcome. Moreover, when the authors performed a meta-analysis combining the results of the mpRCT in non-critically ill patients, the statistically significant reduction in overall mortality disappeared (6.4% vs. 8.1%) and the risk of bleeding was higher in those who received therapeutic anticoagulation, although not statistically significant (1.7% vs. 1.0%) [25,26]. The HEP-COVID is a multicenter, pragmatic, pseudo-blinded RCT to evaluate efficacy and safety of therapeutic anticoagulant doses compared with intermediate/standard-doses thromboprophylaxis of LMWH in hospitalized COVID-19 patients with requirement for supplemental oxygen and a D-dimer > 4 upper limit of normal or sepsis-induced coagulopathy (SIC) score 4. The primary composite endpoint was VTE, arterial thromboembolic events, and all-cause mortality at 30 days. Preliminary results in non-ICU patients randomized to therapeutic LMWH doses ($n = 84$) showed a statistically significant reduction of the primary endpoint compared to intermediate/standard doses of thromboprophylaxis of LMWH ($n = 86$) (16.7% vs. 36.1%). The risks of major bleeding in these non-ICU patients were similar (2.38% vs. 2.33%) [27].

3.2.3. PICO 4: What Is the Optimal Dose of LMWH for Most COVID-19 Patients Admitted to an Intensive Care Unit (ICU)?

1. Standard-doses thromboprophylaxis with LMWH (versus intermediate doses or therapeutic anticoagulation) is recommended for COVID-19 patients requiring admission to an ICU, unless there is contraindication.

2. A high suspicion index of VTE is recommended in COVID-19 patients admitted to ICU, particularly when there is clinical worsening with no evident alternative diagnosis.

Consensus: 12/13

Comments: In the INSPIRATION RCT, patients admitted to ICU for COVID-19 were openly randomized to receive intermediate-dose enoxaparin (1 mg/kg/d) or standard-dose thromboprophylaxis (40 mg/d). Intermediate dose administration did not significantly reduce the primary efficacy event, which was a combination of arterial or venous thrombosis, need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), or 30-day mortality (45.7% vs. 44.1%), and caused more major bleeding episodes (2.5% vs. 1.4%) [23]. The mpRCT for critically ill patients with COVID-19 was stopped early due to futility in the primary outcome of organ support, with free days up to day 21 among patients who survived to hospital discharge. Moreover, the results showed no statistically significant differences between therapeutic anticoagulation or standard-dose thromboprophylaxis in survival (62.7% vs. 64.5%) and there were more major bleeding events in patients that received therapeutic anticoagulation (3.8% vs. 2.3%) [28]. Regarding the use of intermediate doses, a recent RCT compared the use of standard-doses thromboprophylaxis with intermediate doses of enoxaparin in patients with COVID-19 admitted to ICU and/or had laboratory evidence of coagulopathy, defined by a modified International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) with an overt disseminated intravascular coagulation (DIC) score 3. This RCT also found no significant differences in the primary endpoint of 30-day overall mortality (21% vs. 15%) [29]. Preliminary results of the HEP-COVID RCT in ICU patients showed no benefit in the primary composite endpoint (VTE, arterial thromboembolic events and all-cause mortality at 30 days) for those randomized to therapeutic LMWH doses ($n = 45$) compared to intermediate/standard-doses thromboprophylaxis of LMWH ($n = 38$) (51.1% vs. 55.3%) and higher risk of bleeding (8.9% vs. 0%) [27].

In critically ill patients with COVID-19, it is not always possible to perform the usual diagnostic imaging tests (chest CT angiography, compression echography of the LMII, echocardiography), or the results are inconclusive when VTE is suspected. In this scenario, anticoagulation could be considered without diagnostic confirmation, once the patient's bleeding risk assessed is low [30].

3.3. Domain 3: Diagnosis and Treatment Guide of VTE in COVID-19 Hospitalized Patients

PICO 5: Which Is the Significance of High D-Dimer Levels in Hospitalized Patients for COVID-19?

1. It is recommended not to determine D-Dimer levels routinely in COVID-19 hospitalized patients as a strategy to select those in whom VTE should be suspected, or as a part of the diagnostic algorithm for clinical suspicion to rule out or confirm a VTE event.

2. It is recommended not to use D-dimer levels to select the intensity of thromboprophylaxis with LMWH in patients requiring admission for COVID-19.

Consensus: 13/13

Comments: In patients with COVID-19, elevated D-dimer levels are the result of the patient's inflammatory state and hypercoagulability [2,31]. High D-dimer levels have been associated with more severe forms of the disease and with a higher risk of bleeding, VTE, and mortality [2,30,32–35]. However, in these cases, D-dimer is not a screening test for VTE (to identify those in whom VTE should be suspected). In addition, most patients with COVID-19 have elevated D-dimer levels, therefore, its usefulness in ruling out VTE associated with COVID-19 without the need for imaging tests is reduced [2,4,33,34]. Moreover, there is no evidence that isolated levels of D-dimer justify a change in antithrombotic therapy. In fact, the effect of anticoagulation in both critically and noncritically ill patients, according to the results of the corresponding mpRCT, was not influenced by stratification according to D-dimer levels [25,28]. Although cut-off levels with better sensitivity and specificity were described in a retrospective series of patients, a unanimous diagnostic cut-off point for VTE has not been defined [2,31–35]. However, VTE suspicion should arise in patients with clinical deterioration associated with high D-dimer levels and no elevation of other inflammatory markers.

3.4. Domain 4: Follow-Up after Discharge of Patients Admitted for COVID-19 with and without a Vte Event

3.4.1. PICO 6. Which Patients without COVID-19-Associated VTE Should Receive Extended Standard-Doses Thromboprophylaxis after Hospital Discharge?

1. It is recommended to discontinue pharmacological thromboprophylaxis at discharge in most patients hospitalized for COVID-19, after a minimum of 6 days.

2. Extended duration of thromboprophylaxis with standard-doses of LMWH is suggested after hospital discharge to those patients with risk factors for VTE (Table 3).

Consensus: 12/13

Comments: There are no strong data to support the use of extended thromboprophylaxis after hospital discharge in these patients. However, it is well known that the risk of VTE and mortality from PE remains high in the period following discharge from acute medical illness [7,8]. The use of extended thromboprophylaxis in medical patients was evaluated in five RCTs. One compared rivaroxaban 10 mg/day versus placebo and the other four compared extended regimens (up to 42 days) of enoxaparin 40 mg/day, apixaban 2.5 mg/12 h, rivaroxaban 10 mg/day, and betrixaban 80 mg/day, versus enoxaparin 40 mg/day for a minimum of 6–14 days [36]. A meta-analysis including these five RCTs concluded that extended thromboprophylaxis reduces symptomatic VTE but increases the risk of bleeding [36]. While some RCT results are pending (ClinicalTrials.gov: NCT04650087, NCT04662684), the panel took into account the increased risk of VTE in patients with COVID-19 who present other additional thrombotic risk factors (Table 3) and suggest extending thromboprophylaxis at discharge when any of these factors coexist [2,20,36].

3.4.2. PICO 7. Which Is the Optimal Duration of Anticoagulant Treatment for Patients with COVID-19-Associated VTE?

1. It is recommended to withdraw anticoagulant treatment after 3 months in most patients with a VTE event associated with COVID-19.

2. It is suggested that the extension of anticoagulant treatment beyond the first 3 months should be evaluated in patients with respiratory symptoms associated with persistent COVID-19, particularly if there is the presence of persistently elevated inflammatory markers.

Consensus: 13/13

Comments: The risk of recurrent VTE after anticoagulant therapy withdrawal is low in patients with a transient major risk factor, as is the case of COVID-19 hospitalization [7,8]. For this reason, a duration of anticoagulant treatment of 3 months is recommended for these patients [7,8]. Durations of less than 3 months have been associated with an increased risk of VTE recurrence, and longer durations have been associated with an increased risk of bleeding [7,8,37]. As in other clinical situations, it is recommended to extend anticoagulant treatment if the triggering risk factor is maintained [7,8]. Therefore, extended anticoagulation beyond 3 months could be considered for those patients with COVID-19-associated VTE and respiratory symptoms related to persistent COVID-19 during follow-up, particularly in the presence of elevated inflammatory markers [1,2,31].

4. Discussion

The pathophysiology of VTE development associated with COVID-19 infection is currently being unraveled. There is strong evidence that endothelial damage generated by SARS-CoV-2 Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) is one of the main reasons for the excess of thrombotic events associated with COVID-19, compared to other infectious or inflammatory diseases. The direct effects of SARS-CoV-2 on pneumocytes and endothelium and the interaction between the systemic inflammatory response with the hemostatic system have been deemed the linchpin of the hypercoagulable state in COVID-19. In less than 20% of infected patients, a poorly controlled viral replication leads to apoptosis of pneumocytes and endothelial cells, which activate platelets and induce coagulation factors, increase cytokines production, and activate the complement system.

The so-called cytokine storm fuels these proinflammatory and procoagulatory responses further, resulting in systemic endotheliitis, capillary leakage, endothelial and organ dysfunction, and overt activation of the coagulation cascade that leads to a high incidence of microthrombi and macrothrombi and the subsequent need for organ support [1–4]. This thrombotic state is the result of a process known as immunothrombosis, in which the immune and coagulation systems cooperate to block pathogens, such as SARS-CoV-2, and limit their spread. In COVID-19 infection, a deregulated and exaggerated process of immunothrombosis, mainly involving the pulmonary microcirculation, drives the severe clinical manifestations of COVID-19 [38].

However, how to control the hypercoagulable state generated by this endothelial dysfunction remains controversial. Regarding the use of anticoagulation with heparin at therapeutic doses, all the RCTs carried out in critically ill patients have obtained similar results, with no evidence of clinical benefit [23,27–29]. Therapeutic anticoagulation may be unable to influence the inflammatory cascade and extensive pulmonary microthrombosis secondary to severe endothelial damage, which is characteristic of these critically ill patients [2,3].

It remains to be confirmed whether early administration of therapeutic anticoagulation in non-critically ill patients prevents progression to this extensive endothelial damage and pulmonary microthrombosis and improves prognosis. In addition to an optimal route of administration for the COVID-19 patient profile, the pleiotropic (anti-inflammatory or antiviral) effects of LMWH may provide additional benefits over oral anticoagulants [22,39]. These pleiotropic effects could have influenced the benefits obtained with higher doses of LMWH obtained in the non-critically ill patient mpRCT, where only approximately 60% of patients received corticotherapy [25]. In addition, the limitations inherent to the design of the mpRCTs should be highlighted, where the control group is not concurrent with the experimental group and the patients enter and exit the trial at different times [40]. It should also be considered that in the non-critically ill patient mpRCT, 20.4% of the anticoagulation group did not receive therapeutic doses and 26.5% of the control group received intermediate doses of LMWH [25]. Moreover, the distinct definitions for the VTE outcomes used in the different RCTs could explain the divergent results among the RCTs, mainly in non-critically ill patients [25–27]. Due to these limitations and those previously mentioned, which generate uncertainty regarding the possible benefit of therapeutic anticoagulant doses for hospitalized patients in conventional wards, further studies are needed to state more solid recommendations [25–27].

In addition to these limitations, the risk of bleeding should be assessed on an individualized and continuous basis, especially if higher rather than standard thromboprophylaxis doses are administered, since they are associated with a higher incidence of bleeding [41,42]. A meta-analysis involving 7781 patients hospitalized for COVID-19 showed that standard doses of thromboprophylaxis were not associated with an excess of bleeding compared to no thromboprophylaxis, while the use of therapeutic anticoagulation was associated with more than two-fold increased risk of bleeding than standard thromboprophylaxis [41]. This excess of bleeding events needs to be weighed against any potential benefit of therapeutic anticoagulant doses as a part of COVID-19 treatment. Moreover, a recent study reported that patients developing VTE after COVID-19 infection are at a higher risk for major bleeding than VTE recurrences during the first 3 months of therapy [43]. Since patients with COVID-19 infection are at an increased risk for both VTE and bleeding, the management of VTE should be always tailored to their clinical and biological characteristics. For hospitalized patients for COVID-19 with a high bleeding risk, mechanical prophylaxis should be instituted and continued until standard-doses of pharmacological thromboprophylaxis can be initiated. For hemodynamically stable COVID-19 patients with an acute VTE event and contraindication for anticoagulant treatment, an inferior vena cava filter should be placed to prevent PE. High-risk PE patients with COVID-19 and high bleeding risk require immediate reperfusion with percutaneous techniques or surgical embolectomy. In all these

scenarios, clinical decisions should be based on an individual assessment of the thrombosis and bleeding risks, according to international guidelines for VTE management [7,8].

This study has some limitations. First, the selection of experts was arbitrary [11]. However, they are specialists with extensive experience in the field of VTE in different settings (primary care, hospitalization, and ICU). Second, the limitations of the DELPHI methodology have been described previously [13]. Despite this, the consensus criteria were defined a priori and the majority agreement on the seven PICO questions supports the consistency of the recommendations and suggestions. Finally, the scientific evidence in this field is evolving rapidly, so current recommendations may be modified according to the results of new RCTs.

In conclusion, the combination of PICO questions and DELPHI methodology provides a consensus on relevant and controversial issues about the use of anticoagulation in patients with COVID-19.

Author Contributions: Conceptualization, A.R.-M.; methodology and supervision, A.R.-M., M.M. and D.J.; data curation, investigation, validation, writing—original draft, writing—review and editing, all authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was carried out with the institutional support and unconditional financial assistance of Sanofi, which had no role in the design, interpretation, or writing of the manuscript.

Conflicts of Interest: Riera-Mestre A: has received fees for presentations and non-financial support from Sanofi, Rovi, Techdow, Bayer Healthcare, BMS-Pfizer and Daiichi Sankyo. Jara-Palomares L: has received honoraria for presentations from Bayer Hispania, Actelion, Pfizer, Rovi, LEO Pharma, Daiichi Sankyo grants, personal fees, and non-financial support from LEO Pharma, Menarini, MSD, and Roche. Lecumberri R: consulting fees for Aspen and Leo-Pharma; honoraria for presentations from Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, Laboratorios Rovi and Sanofi. Trujillo-Santos J: has received fees from Bayer, BMS, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Rovi, Sanofi, Leo-Pharma and Aspen, and fees for conferences from Bayer, BMS, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Rovi, Sanofi, Leo-Pharma, Aspen. Grau E: no current conflicts of interest. Blanco-Molina A: has received conference fees from Rovi, Sanofi, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Exeltis. Piera Carbonell A: has received fees for her participation in lectures, talks, courses, conferences, or publications with Novo Nordisk, Novartis, MSD, Ferrer, Bayer, Sanofi-Aventis, Astra-Zéneca, Boehringer-Ingelheim, Mylan. Jiménez S: has received honoraria for her participation in presentations at conferences sponsored by ROVI, Leo-Pharma, and Aspen. Frías Vargas, M: has received fees for grants, lectures, or consultancy work from Sanofi, Italfarmaco, Rovi and Viatrix. Fuset MP: has received conference fees from Abbott. Bellmunt-Montoya S: has received fees from Sanofi, Bayer for advisory board and Rovi for conferences. Monreal M: unrestricted educational grant to sponsor the RIETE registry from Sanofi, Leo, and Rovi; honoraria for advisory meetings from Sanofi, Leo, and Alfa Sigma; fees for giving lectures or presentations from Sanofi, Leo, Alfa Sigma, and Pfizer. Jiménez D: has received conference fees from Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Leo-Pharma, Pfizer, Rovi, and Sanofi; consulting fees from Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Leo-Pharma, Pfizer, Rovi, and Sanofi; and research grants from GSK, Daiichi-Sankyo, Rovi, and Sanofi. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Siddiqi, H.K.; Mehra, M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* **2020**, *39*, 405–407. [[CrossRef](#)]
2. Leentjens, J.; van Haaps, T.F.; Wessels, P.F.; Schutgens, R.E.G.; Middeldorp, S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* **2021**, *8*, e524–e533. [[CrossRef](#)]
3. Ackermann, M.; Verleden, S.; Kuehnel, M.; Haverich, A.; Welte, T.; Laenger, F.; Vanstapel, A.; Werlein, C.; Stark, H.; Tzankov, A.; et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 120–128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. Helms, J.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis); Tacquard, C.; Severac, F.; Leonard-Lorant, I.; Ohana, M.; Delabranche, X.; Merdji, H.; Clere-Jehl, R.; Schenck, M.; et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensiv. Care Med.* **2020**, *46*, 1089–1098. [CrossRef]
5. Li, J.; Wang, H.; Yin, P.; Li, D.; Wang, D.; Peng, P.; Wang, W.; Wang, L.; Yuan, X.; Xie, J.; et al. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *J. Thromb. Haemost.* **2021**, *19*, 1038–1048. [CrossRef]
6. Jackson, S.P.; Darbousset, R.; Schoenwaelder, S.M. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* **2019**, *133*, 906–918. [CrossRef]
7. Konstantinides, S.V.; Meyer, G.; Becattini, C.; Bueno, H.; Geersing, G.-J.; Harjola, V.-P.; Huisman, M.V.; Humbert, M.; Jennings, C.S.; Jiménez, D.; et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Respir. J.* **2019**, *54*, 1901647. [CrossRef]
8. Kearon, C.; Akl, E.A.; Ornelas, J.; Blaivas, A.; Jimenez, D.; Bounameaux, H.; Huisman, M.; King, C.S.; Morris, T.A.; Sood, N.; et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* **2016**, *149*, 315–352. [CrossRef] [PubMed]
9. Patell, R.; Chiasakul, T.; Bauer, E.; Zwicker, J.I. Pharmacologic thromboprophylaxis and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19: A pooled analysis. *Thromb. Haemost.* **2021**, *121*, 76–85. [CrossRef]
10. Carbonell, A.P.; Vargas, M.F.; Vallejo, O.G.; Lerín, A.G.; Ferriols, M.C.; Morant, J.P.; Carrasco, E.C.; en nombre del Grupo de trabajo de Vasculopatías de SEMERGEN. COVID-19 and thromboprophylaxis: Recommendations for our clinical practice in Primary Care. *Semergen* **2020**, *46*, 479–486. [CrossRef]
11. Blaschke, S.; Lambert, S.; Livingston, P.M.; Aranda, S.; Boltong, A.; Schofield, P.; Chambers, S.K.; Krishnasamy, M.; Ugalde, A. Identifying priorities for cancer caregiver interventions: Protocol for a three-round modified Delphi study. *BMJ Open* **2019**, *9*, e024725. [CrossRef] [PubMed]
12. Milinis, K.; Thapar, A.; Shalhoub, J.; Davies, A.H. Antithrombotic therapy following venous stenting: International delphi consensus. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2018**, *55*, 537–544. [CrossRef] [PubMed]
13. Graham, B.; Regehr, G.; Wright, J.G. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria. *J. Clin. Epidemiol.* **2003**, *56*, 1150–1156. [CrossRef]
14. Andrews, J.; Guyatt, G.; Oxman, A.D.; Alderson, P.; Dahm, P.; Falck-Ytter, Y.; Nasser, M.; Meerpohl, J.; Post, P.N.; Kunz, R.; et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J. Clin. Epidemiol.* **2013**, *66*, 719–725. [CrossRef] [PubMed]
15. Hirsh, J.; Guyatt, G.; Albers, G.W.; Harrington, R.; Schünemann, H.J. Antithrombotic and thrombolytic therapy, 8th Edition: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **2008**, *133*, 110S–112S. [CrossRef]
16. Garcia, D.A.; Baglin, T.P.; Weitz, J.I.; Samama, M.M. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **2012**, *141*, e24S–e43S. [CrossRef]
17. Miranda, S.; Le Cam-Duchez, V.; Benichou, J.; Donnadiou, N.; Barbay, V.; Le Besnerais, M.; Delmas, F.-X.; Cuvelier, A.; Lévesque, H.; Benhamou, Y.; et al. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: A comparative study of two regimens of enoxaparin: The ITOHENOX study. *Thromb. Res.* **2017**, *155*, 1–5. [CrossRef]
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Available online: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accessed on 22 July 2021).
19. Ochoa, A.J.G.; Raffetto, J.D.; Hernández, A.G.; Zavala, N.; Gutiérrez, O.; Vargas, A.; Loustaunau, J. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: A randomized controlled trial. *Thromb. Haemost.* **2021**, *121*, 944–954. [CrossRef]
20. Rosendaal, F.R. Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet* **1999**, *353*, 1167–1173. [CrossRef]
21. Testa, S.; Paoletti, O.; Giorgi-Pierfranceschi, M.; Pan, A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern. Emerg. Med.* **2020**, *15*, 751–753. [CrossRef]
22. Lopes, R.D.; Silva, P.G.M.D.B.E.; Furtado, R.H.M.; Macedo, A.V.S.; Bronhara, B.; Damiani, L.P.; Barbosa, L.M.; Morata, J.d.A.; Ramacciotti, E.; Martins, P.D.A.; et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): An open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* **2021**, *397*, 2253–2263. [CrossRef]
23. INSPIRATION Investigators; Sadeghipour, P.; Talasaz, A.H.; Rashidi, F.; Sharif-Kashani, B.; Beigmohammadi, M.T.; Farrokhpour, M.; Sezavar, S.H.; Payandemehr, P.; Dabbagh, A.; et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: The inspiration randomized clinical trial. *JAMA* **2021**, *325*, 1620–1630. [CrossRef]
24. Vahanian, A.; Beyersdorf, F.; Praz, F.; Milojevic, M.; Baldus, S.; Bauersachs, J.; Capodanno, D.; Conradi, L.; De Bonis, M.; De Paulis, R.; et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* **2021**, ehab395. [CrossRef]
25. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 790–802. [CrossRef]

26. Sholzberg, M.; Tang, G.H.; Rahhal, H.; AlHamzah, M.; Kreuziger, L.B.; Áinle, F.N.; Alomran, F.; Alayed, K.; Alsheef, M. The RAPID Trial Investigators; et al. Heparin for moderately ill patients with COVID-19. *medRxiv* 2021.07.08.21259351. [[CrossRef](#)]
27. European Society of Cardiology Congress 2021. Systemic Anticoagulation with Full Dose LMWH vs. Prophylactic or Intermediate Dose Heparins in High Risk Hospitalized COVID-19 Patients (HEP-COVID) Trial. Primary Results. Available online: <https://www.esccardio.org/Congresses-&Events/ESC-Congress> (accessed on 31 August 2021).
28. REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 777–789. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Perepu, U.S.; Chambers, I.; Wahab, A.; Eyck, P.T.; Wu, C.; Dayal, S.; Sutamtewagul, G.; Bailey, S.R.; Rosenstein, L.J.; Lentz, S.R. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J. Thromb. Haemost.* **2021**, *19*, 2225–2234. [[CrossRef](#)]
30. Demelo-Rodríguez, P.; Farfán-Sedano, A.I.; Pedrajas, J.M.; Llamas, P.; Sigüenza, P.; Jaras, M.J.; Quintana-Díaz, M.; Fernández-Capitán, C.; Bikdeli, B.; Jiménez, D.; et al. Bleeding risk in hospitalized patients with COVID-19 receiving intermediate- or therapeutic doses of thromboprophylaxis. *J. Thromb. Haemost.* **2021**, *19*, 1981–1989. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Berkman, S.A.; Tapson, V.F. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2021**, *42*, 316–326. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. García-Cervera, C.; Giner-Galvañ, V.; Wikman-Jorgensen, P.; Laureiro, J.; Rubio-Rivas, M.; Arena, A.G.; Arnalich-Fernandez, F.; Pérez, J.L.B.; Núñez, J.A.V.; Igual, J.J.G.; et al. SEMI-COVID-19 Network. Estimation of admission D-dimer cut-off value to predict venous thrombotic events in hospitalized COVID-19 patients: Analysis of the SEMI-COVID-19 registry. *J. Gen. Intern. Med.* **2021**, 1–9. [[CrossRef](#)]
33. Zhan, H.; Chen, H.; Liu, C.; Cheng, L.; Yan, S.; Li, H.; Li, Y. Diagnostic value of D-dimer in COVID-19: A meta-analysis and meta-regression. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2021**, *27*, 10760296211010976. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Cerdà, P.; Ribas, J.; Iriarte, A.; Mora-Luján, J.M.; Torres, R.; Del Río, B.; Jofre, H.I.; Ruiz, Y.; Huguet, M.; Fuset, M.P.; et al. Blood test dynamics in hospitalized COVID-19 patients: Potential utility of D-dimer for pulmonary embolism diagnosis. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0243533. [[CrossRef](#)]
35. Bellmunt-Montoya, S.; Riera, C.; Gil, D.; Rodríguez, M.; García-Reyes, M.; Martínez-Carnovale, L.; Marrero, C.; Gil, M.; Ruiz-Rodríguez, J.C.; Ferrer, R.; et al. COVID-19 infection in critically ill patients carries a high risk of venous thrombo-embolism. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2021**, *61*, 628–634. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Zayed, Y.; Kheiri, B.; Barbarawi, M.; Banifadel, M.; Abdalla, A.; Chahine, A.; Obeid, M.; Haykal, T.; Yelangi, A.; Malapati, S.; et al. Extended duration of thromboprophylaxis for medically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intern. Med. J.* **2020**, *50*, 192–199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Boutitie, F.; Pinede, L.; Schulman, S.; Agnelli, G.; Raskob, G.; Julian, J.; Hirsh, J.; Kearon, C. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: Analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* **2011**, *342*, d3036. [[CrossRef](#)]
38. Bonaventura, A.; Vecchié, A.; Dagna, L.; Martinod, K.; Dixon, D.L.; Van Tassel, B.W.; Dentali, F.; Montecucco, F.; Massberg, S.; Levi, M.; et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* **2021**, *21*, 319–329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Buijsers, B.; Yanginlar, C.; Maciej-Hulme, M.L.; de Mast, Q.; van der Vlag, J. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine* **2020**, *59*, 102969. [[CrossRef](#)]
40. Dodd, L.E.; Freidlin, B.; Korn, E.L. Platform trials—Beware the noncomparable control group. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1572–1573. [[CrossRef](#)]
41. Parisi, R.; Costanzo, S.; Di Castelnuovo, A.; de Gaetano, G.; Donati, M.B.; Iacoviello, L. Different anticoagulant regimens, mortality, and bleeding in hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and an updated meta-analysis. *Semin. Thromb. Hemost.* **2021**, *47*, 372–391. [[CrossRef](#)]
42. Jiménez, D.; García-Sánchez, A.; Rali, P.; Muriel, A.; Bikdeli, B.; Ruiz-Artacho, P.; Le Mao, R.; Rodríguez, C.; Hunt, B.J.; Monreal, M. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Chest* **2021**, *159*, 1182–1196. [[CrossRef](#)]
43. Buso, G.; Mazzolai, L.; Rueda-Camino, J.A.; Fernández-Capitán, C.; Jiménez, D.; Bikdeli, B. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Comparison between different care settings. *Semin. Thromb. Haemost.* **2021**, in press.

14 CURSO PRÁCTIC DE LA ENFERME EN EL PACIENTE

Miércoles 14 Febrero 2024

Organiza: Unidad Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) del HU Reina Sofía, Córdoba

Coordinador: Juan Criado (Medicina Interna)

Dirigido a personal en formación (MIR) y facultativos

HU Reina Sofía. Aula 6. 16.30h – 19.30 h

Inscripción: *GESFORMA* enlace <https://lajunta.es/4la5c>

Solicitada la acreditación por la ACSA

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es **la primera causa de mortalidad prevenible** en el medio hospitalario. Los factores relacionados con su aparición son múltiples, pudiendo afectar a **cualquier especialidad médica o quirúrgica**. Y no solo a nivel hospitalario, también en **atención primaria**, donde se detectan los primeros síntomas de muchos de los episodios. La prevención de la ETV ha demostrado ser eficaz. Por este motivo resulta fundamental conocer los detalles sobre la profilaxis en cualquiera de los escenarios en los que puede desarrollarse.

SEMI-Excelente
Criterios y estándares para las Unidades Monográficas de
Medicina Interna
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Actualización Enero 2024

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es muy importante tanto por su magnitud epidemiológica, como por su gravedad y sus costes económicos. Su frecuencia está aumentando por la creciente exposición a los factores de riesgo. Sin embargo, paralelamente, también están mejorando las condiciones asistenciales ya sean de detección (% de pacientes diagnosticados) como de profilaxis primaria, de tratamiento y de seguimiento de los pacientes. Actualmente existen áreas de mejoras en algunos aspectos, como son los que se refieren a la necesidad de protocolos de asistencia, la ineludible coordinación entre especialistas o el incremento en las dotaciones de recursos económicos para la investigación. Todas estas actuaciones mejorarán el pronóstico, disminuyendo de esta forma su mortalidad, sus secuelas y su impacto socio-sanitario.

La ETV puede afectar a cualquier enfermo de cualquier especialidad. Por estos motivos la creación de una Unidad de ETV (UETV) es muy recomendable. Dicha unidad debe dar respuesta a las demandas sobre tratamiento, diagnóstico y profilaxis de estos enfermos independientemente de donde estén ingresados o en que consulta sean atendidos. El carácter multidisciplinar es indispensable dada la gran variabilidad de los pacientes y la necesidad de dar una respuesta individualizada en cada caso. A menudo la toma de decisiones sobre la actitud a seguir va a depender de varios expertos.

Desde hace muchos años, grupos de Internistas se dedican con especial interés a la resolución de los problemas de enfermos con trombosis venosas o embolias de pulmón, no solo de aquellos ingresados a su cargo, sino que también son especialmente importantes en el manejo de la ETV que afecta a pacientes de otras especialidades. Además, se encargan de la puesta en marcha y coordinación de los programas de prevención de la ETV en las especialidades no médicas. Estos Internistas frecuentemente coordinan grupos multidisciplinarios que engloban la actividad de diferentes especialidades como Neumología, Hematología, Radiología Vasculard, Cirugía Vasculard, Cuidados Intensivos, etc.

En muchas ocasiones funcionan como una Unidad virtual, consensuando entre ellos los procedimientos, los tratamientos y los protocolos de profilaxis. Sin embargo, la necesidad de consolidar estos grupos como Unidades reales desde punto de vista administrativo, funcional e institucional es evidente. El programa de acreditación que proponemos supone el reconocimiento y el empuje necesarios por parte de nuestra Sociedad de Medicina Interna para la mayor visibilidad de nuestra actividad centrada en la ETV.

El objetivo de las Unidades de ETV será mejorar los procedimientos para el diagnóstico, tratamiento y profilaxis de la ETV en todas las especialidades. La unidad de ETV tendrá como funciones las siguientes tareas:

- Atención a estos pacientes.
- Ser referencia en el manejo y control de los mismos.
- Coordinar las acciones con otras especialidades, consensuando protocolos y encargándose de su difusión.
- Servir de consultores para estos procesos.
- Organizar la formación continuada.
- Establecer y desarrollar las líneas y proyectos de investigación.

La acreditación de una Unidad de ETV estará basada en el análisis de las actividades desarrolladas para alcanzar estas funciones. Esta propuesta de acreditación es un primer paso en el largo camino para alcanzar la excelencia en nuestras actividades. En este primer escalón el objetivo fundamental es constatar y poner de manifiesto las actividades que se desarrollan en el manejo de estos enfermos con ETV. En una segunda etapa, además de valorar la actividad desarrollada, se propondrá el análisis de la calidad de la misma, con el estudio de estándares dirigidos a determinar dicha calidad tanto de la actividad asistencial, como docente e investigadora.

2. REQUISITOS Y NIVELES DE ACREDITACIÓN

La solicitud de certificación de la unidad ETV deberá ser firmada por el jefe del servicio de Medicina Interna, especificando a que tipología de unidad de ETV aplica (Anexo 1). Para la obtención de la certificación es necesario acreditar el cumplimiento de unos requisitos, que dependen de la tipología de unidad de ETC:

- Unidad asistencial.
- Unidad docente (referente para formar residentes provenientes de otros hospitales).
- Unidad avanzada (referente para formar residentes y médicos internistas provenientes de otros hospitales).

Los requisitos requeridos para cada tipología de unidad y la documentación que se debe acompañar para su verificación se recogen en el Anexo 2.

3. PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN

1. El Servicio de Medicina Interna que solicite la acreditación de la SEMI como unidad monográfica de ETV remitirá al Grupo de Trabajo una propuesta normalizada (Anexos 1 y 2). La solicitud deberá ser firmada por el responsable de la unidad monográfica y el jefe de servicio de Medicina Interna.
2. El Grupo de Trabajo evaluará las propuestas, analizando la documentación acreditativa acompañante, pudiendo solicitar -en su caso- aclaraciones o documentación que falte. No podrá participar en la evaluación un profesional que trabaje en la unidad solicitante.

3. El Grupo de Trabajo valorará las propuestas y hará una recomendación de aprobación, o no, del reconocimiento, el tipo de unidad (asistencial, docente o avanzada) y, si procede, recomendaciones.
4. Una vez valorada la propuesta por el Grupo de Trabajo y en caso de propuesta favorable, se remitirá a la Comisión de Calidad de la SEMI para su aprobación definitiva y emisión del certificado correspondiente, publicándose en la web del Grupo de Trabajo. La aprobación podrá tener carácter definitivo (5 años) o provisional (1 año, pendiente del cumplimiento del algún requisito necesario).
5. El reconocimiento definitivo se otorgará por un plazo máximo de cinco años, transcurridos los cuales deberá renovar la solicitud. Pasados tres años, la unidad podrá solicitar la revisión de su nivel de certificación, si considera que -a su juicio- reúne los requisitos para modificarlo.

Anexo 1. Solicitud de certificación de la Unidad de Unidad Tromboembólica Venosa

Los Dres.:

_____, Jefe de Servicio de Medicina Interna, y

_____, responsable de la Unidad de Unidad Tromboembólica

Venosa (UTV), del Hospital _____ (Nombre de Hospital recogido en el Catálogo Nacional de Hospitales),

SOLICITAN

La certificación de la unidad como _____⁽¹⁾, para lo que se comprometen en facilitar la información que se requiere para garantizar que se cumplen los requisitos establecidos, así como a la veracidad de la información facilitada. Asimismo, el servicio se compromete a participar en el registro RECALMIN, así como en el Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) y, en su caso, los registros de ETV que desarrolle la SEMI.

En _____, a __, de __, de _____

Fdo.:

Dr./Dra. _____, Jefe de Servicio de Medicina Interna

Dr./Dra. _____, responsable de la UTV

¹⁰ Asistencial, docente, o avanzada

Información acompañante

- Teléfono de contacto:
- Correo electrónico:
- Año de puesta en funcionamiento de la unidad:

Recursos Humanos

- Horas / semana dedicadas a la unidad por su responsable:
- Horas / semana dedicadas a la unidad por otros médicos internistas distintos del responsable de la unidad:
- Dispone de enfermeras asignadas a la unidad (incluye a tiempo parcial): SÍ ; NO
- Otros profesionales

Especialidad	Horas / semana

Recursos físicos. Equipamiento

Recurso	Horas / semana
Consulta Externa	
Hospital de Día	
Pacientes ingresados a cargo de la UETV (promedio semanal)	

- Otros recursos:
Dispone de:
 - ECOGRAFIA DE MIEMBROS INFERIORES PROPIA: SÍ ; NO
 - RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA: FILTRO CAVA, TROMBOLISIS LOCAL. TROMBECTOMIA. : SÍ ; NO
 - PROTOCOLOS ESPECÍFICOS PARA MANEJO DE POBLACIONES ESPECIALES: GESTANTES, I. RENAL, NEUROCIRUGÍA...: SÍ ; NO (APORTAR PROTOCOLO)
 - ¿ES CENTRO DE REFERENCIA PARA PROBLEMAS DE ETV? : SÍ ; NO (APORTAR DOCUMENTO ACREDITATIVO)

Ámbito de influencia y volumen de actividad de la unidad

- Población del ámbito de influencia de la unidad (número de habitantes):
- Número de pacientes seguidos en la unidad desde su creación:
- Número de pacientes seguidos en la unidad en el último año:
- ¿Tiene consulta monográfica de ETV?: SÍ ; NO
- ¿Realiza interconsulta de ETV?: SÍ ; NO

Organización y gestión

- Manual de organización y funcionamiento de la unidad: SÍ ; NO (en caso afirmativo se debe adjuntar)
- Programa estructurado de sesiones específicas de la unidad: SÍ ; NO (**APORTAR**)
- Cuadro de Mandos de la unidad: SÍ ; NO (en caso afirmativo se debe adjuntar)
- Memoria anual de la unidad: SÍ ; NO (en caso afirmativo se debe adjuntar)

Procesos

- ¿Está formalizado el proceso o la vía clínica o ruta asistencial del proceso de trombosis venosa profunda?: SÍ ; NO (en caso afirmativo se debe adjuntar)
- ¿Está formalizado el proceso o la vía clínica o ruta asistencial del proceso de tromboembolismo pulmonar?: SÍ ; NO (en caso afirmativo se debe adjuntar)

Indicadores de resultados (se obtendrán de RIETE)² (SOLICITAR A RIETE)

- MORTALIDAD ANUAL POR TEP
- HEMORRAGIAS POR ANTICOAGULACION (tasa por pacientes / año)
- RECURRENCIAS ETV (tasa por pacientes / año)

Formación

- ¿El servicio está acreditado para formación MIR en Medicina Interna? : SÍ ; NO (**APORTAR DOCUMENTO QUE LO JUSTIFIQUE, PEDIR A COMISION DE DOCENCIA DEL HOSPITAL**)
- ¿Hay programa de formación MIR en la unidad?: SÍ ; NO (**APORTAR**)

²⁰ Se obtendrán mediante la explotación del registro RIETE.

- ¿La unidad dispone de un programa de formación continuada para los miembros adscritos a la unidad (MASTER EN ETV, TRATAMIENTO ANTIOCOAGULANTE..): SÍ ; NO (adjuntar, en su caso, la documentación que se considere de interés)
- Número de tesis doctorales del servicio sobre ETV o tromboembolismo pulmonar: **(APORTAR DOCUMENTO QUE LO JUSTIFIQUE)**

Investigación

- ¿La unidad participa en RIETE y en otros registros de ETV?: SÍ ; NO En caso afirmativo, la participación de la unidad en los registros (una sola respuesta): **(APORTAR DOCUMENTO SOLICITADO A RIETE)**
 - Está iniciándose: SÍ ; NO
 - Colabora desde hace más de un año: SÍ ; NO
 - Colabora desde hace más de tres años: SÍ ; NO
- Comunicaciones en Congresos / reuniones SEMI / Grupo de Trabajo (3 últimos años) (anexar a la documentación documentos que lo justifiquen):

Título de la comunicación	Denominación de la reunión	Año

- Número de publicaciones indexadas (3 últimos años) **(aportar pdf con índice de impacto):**

Cita del artículo (Autores. Título. Revista. Año. Volumen. Página	Factor impacto

--	--

DPCUMENTOS NECESARIOS PARA NIVEL ASISTENCIAL:

Enviar el anexo 1 cumplimentado y firmado por el jefe de Servicio y por la persona solicitante y luego los documentos que se precisan para ese nivel :

- Memoria anual de la Unidad.
- Certificado de pertenencia a RIETE.
- Rellenar la encuesta RECALMIN.

DOCUMENTOS NECESARIOS PARA NIVEL DOCENTE:

Enviar el anexo 1 cumplimentado y firmado por el jefe de Servicio y por la persona solicitante y luego los documentos que se precisan para ese nivel:

- Programa estructurado de sesiones de la Unidad de ETV a lo largo de un año
- Cuadro de mando de la Unidad ETV.
- Memoria anual de la Unidad.
- Protocolo de manejo de la TVP y otro del TEP.
- Documento que certifique tener MIR de Interna en el Servicio y rotación por ETV.
- Programa de formación en ETV.
- Certificado de pertenencia a RIETE.
- Certificados de haber presentado dos comunicaciones o ponencias en un Congreso en los últimos 3 años.
- Copias de un artículo publicado en los últimos 3 años.
- Rellenar la encuesta RECALMIN.

DOCUMENTOS NECESARIOS PARA NIVEL AVANZADO:

Enviar el anexo 1 cumplimentado y firmado por el jefe de Servicio y por la persona solicitante y luego los documentos que se precisan para ese nivel :

- Programa estructurado de sesiones de la Unidad de ETV a lo largo de un año
- Manual de organización y funcionamiento de la Unidad
- Cuadro de mando de la Unidad ETV.
- Memoria anual de la Unidad.
- Protocolo de manejo de la TVP y otro del TEP.
- Datos del RIETE sobre mortalidad por TEP, hemorragias por anticoagulación, recurrencias ETV
- Documento que certifique tener MIR de Interna en el Servicio y rotación por U-ETV.
- Programa de formación en ETV.
- Certificado de Master en ETV o anticoagulación de componentes de U-ETV.
- Certificado de dirección de tesis doctorales.
- Certificado de pertenencia a RIETE.
- Certificados de haber presentado dos comunicaciones o ponencias en un Congreso en los últimos 3 años.
- Copias de tres artículo publicados en los últimos 3 años. Suma de factor de impacto : 4
- Rellenar la encuesta RECALMIN.

Anexo 2. Requisitos y documentación para el reconocimiento de las unidades de Tromboembolismo Venoso

	Documentación	Criterios			Requisito para la verificación del estándar (ejemplos)
	Nivel	Asistencial	Docente	Avanzada	
Identificación de la unidad	Nombre del Hospital (utilizar en el del CNH)				
	Nombre del Jefe de Servicio de MI				
	Tipología de la unidad				
	Nombre del responsable de la unidad				
	Teléfono de contacto				
	Email de contacto				
	Fecha de puesta en funcionamiento de la unidad				
Requisitos de estructura. Recursos Humanos	Dedicación mínima exigible para cada nivel del responsable de la unidad (expresar en horas/semana)	5 horas /semana	10 horas/semana	15 horas /semana	Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna
	Otros Médicos Internistas y dedicación mínima exigible para cada nivel (expresar en ETC)		5 horas /semana	10 horas /semana	Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna
	Enfermeras (expresar en ETC)				Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna
	Otros profesionales (expresar en ETC): OTROS ESPECIALISTAS DIFERENTE A MI		5 horas/semana	10 horas/semana	

Requisitos de estructura. Recursos Físicos y Equipamiento	Consulta (horas semana)	5 horas/semana	5 horas /semana	10 horas/semana	Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna
	Hospital de Día (horas semana)			5 horas /semana	Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
	Camas (si dedicadas a la UMOMI)			2-4 enfermos ingresados/semana	Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
	Equipamiento:	1 CONSULTA	1 CONSULTA	DOS CONSULTAS , CAMAS HOSPITALIZACIÓN	Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
	Disponibilidad de otros recursos (pruebas de				Declaración responsable del Jefe de

	Documentación	Criterios			Requisito para la verificación del estándar (ejemplos)
	Nivel	Asistencial	Docente	Avanzada	
	laboratorio o de imagen, otros servicios o unidades que deban estar en el hospital, etc.): AL MENOS UNA DE ESTAS				Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
	ECOGRAFIA DE MIEMBROS INFERIORES PROPIA			SI	
	RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA: FILTRO CAVA, TROMBOLISIS LOCAL. TROMBECTOMIA..			SI	
	PROTOCOLOS ESPECÍFICOS PARA MANEJO DE POBLACIONES ESPECIALES: GESTANTES, I. RENAL, NEUROCIRUGÍA...			SI	APORTAR PROTOCOLO
	SER CENTRO DE REFERENCIA PARA PROBLEMAS DE ETV			SI	APORTAR DOCUMENTO
Requisitos de estructura. Volumen de actividad	Población del ámbito de influencia de la unidad				Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
	Número de pacientes seguidos en la unidad desde su creación	100 CASOS	200 CASOS	300 CASOS	Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
	Número de pacientes seguidos en la unidad en el último año	100 CASOS	100	100	Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
	Otros requisitos de actividad (pruebas, etc.):				Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
	CONSULTA MONOGRÁFICA ETV		SI	SI	Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna
	INTERCONSULTAS		SI	SI	Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna

Requisitos de estructura. Organización y gestión	Manuel de organización y funcionamiento de la unidad			SI	APORTAR Documento del Manual
	Programa estructurado de sesiones específicas de la unidad		SI	SI	APORTAR DOCUMENTO. Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su

	Documentación	Criterios			Requisito para la verificación del estándar (ejemplos)
	Nivel	Asistencial	Docente	Avanzada	
					caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
	Cuadro de Mandos de la unidad		SI	SI	APORTAR Cuadro de Mandos
	Memoria anual de la unidad	SI	SI	SI	APORTAR Memoria
Requisitos de procesos	Procesos, vías clínicas, rutas asistenciales, que deban tener formalizados				Documentos de los procesos, vías, etc.
	MANEJO TVP		SI	SI	Documento del proceso, vía clínica, etc...
	MANEJO TEP		SI	SI	Documento del proceso, vía clínica, etc...

Indicadores de resultados	MORTALIDAD ANUAL POR TEP			SI	Datos del RIETE
	HEMORRAGIAS POR ANTICOAGULACION			SI	Datos del RIETE
	RECURRENCIAS ETV			SI	Datos del RIETE
Formación	Formación MIR (Medicina Interna) en el servicio		SI	SI	DOCUMENTO ACREDITATIVO
	Programa de formación MIR en la unidad		SI	SI	APORTAR DOCUMENTO
	Programa de formación continuada de los miembros de la unidad (MASTER EN ETV, TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE..)			SI	APORTAR DOCUMENTOS. Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
	Tesis doctorales			SI	APORTAR ACREDITATIVOS. DOCUMENTOS Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
Investigación	Participación en registros de SEMI	INICIO COLABORACION EN REGISTROS ETV	COLABORACIÓN EN REGISTROS ETV MAS DE 1 AÑO	COLABORACIÓN EN REGISTROS ETV MAS DE 3 AÑOS	APORTAR CERTIFICADO DE RIETE Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
		RECALMIN	RECALMIN	RECALMIN	
	Comunicaciones en Congresos / reuniones SEMI / Grupo de Trabajo (3 últimos años)		2	2	APORTAR CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN. Declaración responsable del Jefe de

Documentación	Criterios			Requisito para la verificación del estándar (ejemplos)	
	Nivel	Asistencial	Docente		Avanzada
				Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro	
Número de publicaciones indexadas (3 últimos años)			1	3	APORTAR PDF CON ÍNDICE DE IMPACTO Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro
Factor impacto (3 últimos años)				4	Declaración responsable del Jefe de Servicio o Unidad de Medicina Interna o, en su caso, de la Gerencia o Dirección Médica del centro

SOLICITUD	EMAIL	HOSPITAL	NIVE L	TUTOR ASIGNADO	Columna1
Pablo Javier Marchena Yglesias	pjmy1@yahoo.es	Parc Sanitari Sant Joan de Déu	Doce nte	Angeles Blanco	1
Juan José López	juanjlopezn@gma il.com	Hospital Universitario Germans Trias i Pujol	Avan zado	Valdimir Rosa	2
Covadonga Gómez Cuervo	cova.gomez.cuervo @gmail.com	Hospital Universitario 12 de Octubre	Avan zado	Angeles Blanco	3
Francisco Rivera Civico	f.rivera.civico@hot mail.com	Hospital de Poniente	Asist encial	Angeles Blanco	4
José Portillo Sánchez	jportillos@outlook. com	Hospital General Universitario de Ciudad Real	Doce nte	Angeles Blanco	5
Javier Gutiérrez Guisado	jgutierrezguisado@ asepeyo.es	Hospital Asepeyo Coslada	no	Ana Maestre	
Marisa Peris Sifre	perisifre@hotmail. com	Hospital Provincial Castellón	Asist encial	Blanco	6
Nuria Muñoz Rivas	nmrivas@hotmail.c om	Hospital Universitario Infanta Leonor	Asist encial	Ana Maestre	7
Raquel Barba Martín	raquel.barba@hos pitalreyjuancarlos.es	Hospital Universitario Rey Juan Carlos	Avan zado	Angeles Blanco	8
Pablo Demelo	pbdemelo@hotmail	Hospital Gregorio Marañón	Avan	Vladimir	9

	l.com		zado	Rosa	
Vladimir Rosa		Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia	Avan zado	Angeles Blanco	10
Ana Maestre		Hospital Universitario del Vinalopó	Asist encial	Angeles Blanco	11
ESTHER USANDIZAGA DE ANTONIO	eusandizaga@gmail.com	Hospital Sant Joan Despí- Moisés Broggi Barcelona.	no	Francisco Rivera Cívico	
Marcela Cherner Kevorkian	marcelacherner@hotmail.com	Hospital de Manises (Valencia)		Angeles Blanco	
Nuria Ruiz- Giménez Arrieta	nuria.ruizg@salud.madrid.org	Hospital Universitario La Princesa, Madrid		Pablo Javier Marchena	
Carmen Fernandez Capitan	mfcapitan@salud.madrid.org	Hospital LA paZ . Madrid	Avan zado	Covadonga Gómez Cuervo	12
Angeles Blanco Molina	mablancom@telefonica.net	Hospital Reina Sofia de Córdoba	Doce nte	Pablo Javier Marchena	13
Olga Madridano	olgamadridano@hotmail.com	Hospital Universitario Infanta Sofía. MADrid	Avan zado	Angeles Blanco	14



ACREDITACIÓN DEFINITIVA

SEMI EXCELENTE



**UNIDAD DOCENTE
DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

**Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba**

*Dr. Ricardo Gómez Huelgas,
Presidente Sociedad Española de Medicina Interna.
Madrid, 28 de enero de 2020*