

Artículo de Revisión

Farmacoterapéutica de la anticoagulación. Revisión de la literatura

Pharmacotherapeutic of anticoagulation: review of literature

Farmacoterapia da anticoagulação. Revisão da literatura

Andrés Felipe **Posada-López**,¹

Julio César **García C.**,²

Tatiana **Pacheco P.**,³

Sara **Arias V.**⁴

DOI: <http://dx.doi.org/10.18270/rce.v14i.2029>

Recibido: 2015-09-21; aprobado: 2017-02-27

RESUMEN

La terapia anticoagulante tiene múltiples indicaciones en diversos contextos; va más allá de la prevención de la formación de trombos o su propagación y tiene como objetivo final mejorar la calidad de vida de los pacientes. En efecto, la anticoagulación se hace relevante en diversas situaciones clínicas que abarcan desde enfermedades crónicas hasta patologías quirúrgicas y situaciones especiales (obesidad, enfermedad renal crónica, trauma, cáncer) para evitar desenlaces adversos, tales como el tromboembolismo venoso, los estados hipercoagulables, el síndrome coronario agudo, la fibrilación y el aleteo (*flutter*) auricular, entre otros. En este sentido, la comprensión adecuada y la formulación de dosis óptimas de anticoagulantes recobran especial importancia. El objetivo de este trabajo fue revisar la evidencia proveniente de estudios clínicos sobre el papel de los principales anticoagulantes orales y parenterales en el contexto de los pacientes con indicación de anticoagulación por antecedentes patológicos, quirúrgicos y en situaciones especiales como las mencionadas. Existen diversos conceptos y recomendaciones sobre la

Citación del artículo impreso:

Vancouver: Posada-López AF, García JC, Pacheco T, Arias S. Farmacoterapéutica de la anticoagulación. Revisión de la literatura. *Rev Colomb Enferm.* 2017;14:65-81.

APA: Posada-López, A. F., García, J. C., Pacheco, T. y Arias, S. (2017). Farmacoterapéutica de la anticoagulación. Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Enfermería*, 14, 65-81.

Citación del artículo en línea:

Vancouver: Posada-López AF, García JC, Pacheco T, Arias S. Farmacoterapéutica de la anticoagulación. Revisión de la literatura. *Rev Colomb Enferm* [Internet]. 2017 [consultado (día mes año)];14. Disponible en: <http://revistas.unbosque.edu.co/index.php/RCE> o <http://dx.doi.org/10.18270/rce.v14i.2029>

APA: Posada-López, A. F., García, J. C., Pacheco, T. y Arias, S. (2017). Farmacoterapéutica de la anticoagulación. Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Enfermería*, 14, 65-81. Recuperado de <http://revistas.unbosque.edu.co/index.php/RCE> o <http://dx.doi.org/10.18270/rce.v14i.2029>

1. Médico, especialista en Medicina Interna. Profesor asistente, Fundación Universitaria San Martín, Sede Sabaneta; médico internista, Centros Especializados de San Vicente Fundación (CESVF) Rionegro, Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Químico farmacéutico, médico especialista en Medicina Interna y en Farmacología Clínica. Jefe, Departamento de Farmacología Clínica y Terapéutica, Clínica Universidad de La Sabana; profesor asistente, Universidad de La Sabana; profesor asistente, Universidad El Bosque; director, Grupo de Investigación Evidencia Terapéutica, Universidad de La Sabana. Chía, Colombia. Correo electrónico: julio.garcia@unisabana.edu.co; garciaj.cesar@gmail.com
3. Médico, residente de Farmacología Clínica. Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.
4. Estudiante de Medicina. Interno júnior, Servicio de Farmacología Clínica, Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

profilaxis y el tratamiento anticoagulante en indicaciones habituales; sin embargo, se debe establecer un consenso de anticoagulación en situaciones especiales que se presentan en la práctica clínica diaria.

Palabras clave: coagulación, anticoagulantes, agregación plaquetaria, warfarina, heparina, heparina de bajo peso molecular, terapéutica.

ABSTRACT

Anticoagulant therapy has multiple indications in diverse contexts; it goes beyond preventing the formation and propagation of thrombi and has as its final objective improving the quality of life of patients. In effect, anticoagulation becomes relevant in diverse clinical situations, ranging from chronic diseases to surgical pathologies and special situations (obesity, chronic kidney disease, trauma, cancer), in order to avoid adverse outcomes such as venous thromboembolism, hypercoagulable states, acute coronary syndrome, atrial flutter and fibrillation, among others. In this sense, adequate understanding and formulation of optimum doses of anticoagulants gain particular importance.

The objective of this work was to review the evidence from clinical studies on the role of the main oral and parenteral anticoagulants in the context of patients with indication for anticoagulation for pathological, surgical and special situations like the aforementioned. Although there are several concepts and recommendations in prophylaxis and anticoagulant treatment in habitual indications, in special situations that are presented in daily clinical practice with patients, and for which there is still no consensus about medications and dosages optimal, indications of anticoagulation should be established.

Key words: blood coagulation, anticoagulants, platelet aggregation, warfarin, heparin, heparin low molecular weight, therapeutics.

RESUMO

A terapia anticoagulante tem múltiplas indicações em diversos contextos. Além da prevenção da formação de trombos ou sua propagação, ela tem como objetivo final melhorar a qualidade de vida dos pacientes. De fato, a anticoagulação é relevante em diversas situações clínicas que abrangem desde doenças crônicas até patologias cirúrgicas e situações especiais (obesidade, doença renal crônica, trauma, câncer) para evitar resultados adversos, tais como tromboembolismo venoso, estados hipercoaguláveis, síndrome coronária aguda, fibrilação e flutter atrial, entre outros. Deste modo, a compreensão adequada e a formulação de doses ótimas de anticoagulantes são particularmente importantes. O objetivo deste trabalho foi revisar a evidência proveniente de estudos clínicos sobre o papel dos principais anticoagulantes orais e parentais no contexto dos pacientes com indicação de anticoagulação por antecedentes patológicos, cirúrgicos e em situações especiais, como as mencionadas. Existem diversos conceitos e recomendações sobre a profilaxia e o tratamento anticoagulante em indicações habituais. Entretanto, deve-se estabelecer um consenso de anticoagulação em situações especiais que são apresentadas na prática clínica diária.

Palavras-chave: coagulação, anticoagulantes, agregação plaquetária, varfarina, heparina, heparina de baixo peso molecular, terapéutica.

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV) es un problema de salud pública que afecta alrededor de 60.000 personas al año en América Latina; se presenta con mayor frecuencia en el ámbito intrahospitalario, con una incidencia del 15 % para trombosis venosa profunda (TVP) y del 1,5 % para embolismo pulmonar (1). El adecuado uso de la profilaxis anti-trombótica ha logrado reducir la aparición de estos eventos en un 40-50 %, pero continúa siendo alarmante el uso inadecuado de estas terapias, como quedó demostrado en el estudio *Día internacional epidemiológico para la evaluación de pacientes con riesgo de trombosis venosa en el cuidado hospitalario agudo* (Endorse) a nivel global. Este incluye datos de una subpoblación colombiana,

los cuales evidencian que menos del 50 % de los pacientes que requieren manejos médicos y casi el 70 % de los que son llevados a procedimientos quirúrgicos reciben tromboprofilaxis (2). Por esta razón, se ha reforzado el concepto de valoración de riesgo mediante escalas predictoras para aplicar un adecuado enfoque a los pacientes y poder ofrecer una terapia efectiva y segura (3). Esta revisión de la literatura abarca estudios y recomendaciones basados en la mejor evidencia disponible frente a la enfermedad tromboembólica venosa.

METODOLOGÍA

La revisión de la literatura sobre anticoagulación se centró en las bases de datos Medline y Embase.

La estrategia de búsqueda no tuvo límites de fecha y se usaron términos MeSH de la siguiente manera: “venous thromboembolism AND risk scoring”, “anticoagulant therapy AND Adverse drug reactions”, “anticoagulant therapy AND prosthetic heart valves”, “anticoagulant therapy AND acute cardioembolic stroke”, “anticoagulant therapy AND obese patients”, “anticoagulant therapy AND renal impairment”, “anticoagulant therapy AND renal insufficiency”, “anticoagulant therapy AND hemodialysis”, “anticoagulant therapy AND elderly”, “anticoagulant therapy AND pregnancy”, “anticoagulant therapy AND puerperium”, “anticoagulant therapy AND trauma”, “anticoagulant therapy AND cancer”. Se incluyeron además, “anticoagulant therapy guidelines”, “new oral anticoagulants”, “antenatal pulmonary embolism” y “postinjury thromboprophylaxis”.

Se seleccionaron aquellos documentos que incluían revisiones sistemáticas o artículos de interés cuyo tema central fuera anticoagulación y anticoagulación en situaciones especiales, en inglés o en español. Se escogieron los de mayor calidad metodológica y se procedió a describir los hallazgos más importantes de forma cualitativa.

Para presentar los resultados, se tuvo en cuenta la clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación descritos en la Tabla 1.

| Niveles de evidencia | |
|----------------------|---|
| A | Evidencia demostrada por metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados válidos |
| B | Ensayos clínicos aleatorizados con escasa validez, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, series de casos o reportes de caso |
| C | Opinión de expertos |

| Grados de recomendación | |
|-------------------------|---|
| I | Los estudios demuestran claramente el beneficio de utilizar la terapia analizada |
| IIa | Los estudios demuestran controversia en el beneficio de usar la terapia, pero la mayoría de ellos concluyen que puede utilizarse |
| IIb | Los estudios no demuestran de manera contundente el beneficio de utilizar la terapia; debe evaluarse la relación riesgo/beneficio |
| III | Los estudios demuestran claramente que la terapia no debe utilizarse |

Tabla 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación (4)

RESULTADOS Y RECOMENDACIONES

A continuación se presentan las recomendaciones sustentadas en los artículos de mayor nivel de evidencia, tanto para la valoración de riesgo como para patologías y casos especiales.

Valoración de riesgo

Para cada grupo poblacional se utiliza una medición de riesgo a través de una escala específica, con el objetivo de definir el inicio de terapia antitrombótica de manera segura. En pacientes hospitalizados por patologías no quirúrgicas se prefiere el uso de la escala de Padua (3) (véase Tabla 2).

| Puntaje | Factor de riesgo |
|---------|--|
| 3 | Cáncer activo |
| | Trombo embolismo previo (no incluye trombosis superficial) |
| | Movilidad reducida |
| 2 | Trombofilia conocida |
| | Cirugía o trauma reciente (< 1 mes) |
| 1 | Edad > 70 años |
| | Falla cardíaca o respiratoria |
| | Infarto agudo de miocardio o ataque cerebrovascular isquémico |
| | Obesidad: índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m ² |
| | Infección aguda o trastorno reumatológico |
| | Tratamiento hormonal actual |

Tabla 2. Escala de Padua. Valoración de riesgo tromboembólico en pacientes con patologías no quirúrgicas (5)

Nota: la escala ubica los pacientes en alto riesgo o bajo riesgo de acuerdo a la suma de sus puntos así:

- < 4 puntos: bajo riesgo. No requiere profilaxis, se recomienda deambulación temprana.
- ≥ 4 puntos: alto riesgo. Profilaxis farmacológica. Si tiene alto riesgo de sangrado, se debe valorar la relación riesgo/beneficio o realizar profilaxis con compresión neumática intermitente.

En pacientes llevados a cirugía (excepto de neurocirugía y ortopedia) se utiliza el modelo Caprini como escala de riesgo (6) (véanse tablas 3 y 4).

| Puntaje | Factor de riesgo |
|--|---|
| 5 | Accidente cerebrovascular (ACV) < 1 mes |
| | Artroplastia electiva |
| | Fractura de cadera, pelvis o pierna < 1 mes |
| | Lesión de médula espinal aguda < 1 mes |
| 3 | Trauma múltiple < 1 mes |
| | Edad > 75 años |
| | Historia de TVP/tromboembolismo pulmonar (TEP) |
| | Historia familiar de trombosis |
| | Trombocitopenia inducida por heparinas |
| | Factor V de Leiden positivo |
| | Anticuerpos anticardiolipina elevados |
| | Anticoagulante lúpico positivo |
| | Mutación del gen Protrombina 201210 ^a positivo |
| | Otras trombofilias adquiridas congénitas |
| 2 | Edad 61-74 años |
| | Cirugía artroscópica |
| | Cirugía abierta mayor (> 45 min) |
| | Cirugía laparoscópica (> 5 min) |
| | Malignidad o quimioterapia |
| | Confinado en cama > 72 h |
| | Inmovilización con yeso < 1 mes |
| Catéter venoso central | |
| 1 | Edad 41-60 años |
| | Cirugía planificada |
| | Antecedente de cirugía menor < 1 mes |
| | IMC > 25 kg/m ² |
| | Edema actual de miembros inferiores |
| | Venas varicosas |
| | Embarazo o posparto < 1 mes |
| | Historia de abortos recurrentes espontáneos |
| | Anticonceptivos orales u hormonoterapia |
| | Sepsis < 1 mes |
| | Enfermedad pulmonar severa incluida neumonía < 1 mes |
| Función pulmonar anormal (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) | |
| Infarto agudo de miocardio | |
| Falla cardiaca congestiva < 1 mes | |
| Historia de enfermedad intestinal inflamatoria | |
| Paciente médico en reposo | |

Tabla 3. Escala de Caprini. Valoración de riesgo tromboembólico en pacientes quirúrgicos no ortopédicos (7)

| Nivel de riesgo | Puntaje | Cirugía general y abdominopélica |
|-----------------|---------|---|
| Muy bajo | 0 | Deambulacion (grado de recomendación II, nivel de evidencia C) |
| Bajo | 1-2 | Compresión neumática intermitente (grado de recomendación II, nivel de evidencia C) |
| Moderado | 3-4 | Sin riesgo de sangrado, heparina de bajo peso molecular (HBPM) (grado de recomendación II, nivel de evidencia B) o profilaxis mecánica (grado de recomendación II, nivel de evidencia C) |
| Alto | 5 o más | Sin riesgo de sangrado, HBPM o heparina no fraccionada (HNF) (grado de recomendación I, nivel de evidencia B) o estrategia dual mecánica y farmacológica (grado de recomendación II, nivel de evidencia C) por 4 semanas (grado de recomendación I, nivel de evidencia B) |

Tabla 4. Recomendaciones en pacientes quirúrgicos no ortopédicos, según escala de Caprini (7)

Con respecto a la población de gestantes y durante el puerperio se aconseja la valoración del riesgo por escala antenatal y posnatal del Royal College of Obstetricians and Gynecologists (8) (véanse tablas 5 y 6).

| Factores de riesgo | Clasificación |
|--|---|
| Episodio previo único de TEV Trombofilia o historia familiar TEV no provocado o relacionado con estrógenos Episodio previo de TEV recurrente más de 1 | Alto riesgo Requiere profilaxis preparto con HBPM. Referir a expertos en trombosis en embarazos |
| Episodio previo único de TEV sin historia familiar ni trombofilia | Riesgo intermedio Profilaxis preparto con HBPM. Referir a expertos en trombosis en embarazos |
| Trombofilia sin TEV previo | Riesgo intermedio Profilaxis preparto con HBPM. Referir a expertos en trombosis en embarazos |
| Comorbilidades: enfermedad cardiaca o pulmonar, cáncer, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades inflamatorias, síndrome nefrótico, anemia de células falciformes, uso de drogas intravenosas | Riesgo intermedio Profilaxis preparto con HBPM. Referir a expertos en trombosis en embarazos |
| Procedimientos quirúrgicos como apendicectomía | |

| Factores de riesgo | Clasificación |
|--|---|
| Edad > 35 años | Riesgo intermedio 3 o más factores de riesgo o 2 factores de riesgo en paciente hospitalizada |
| Obesidad, IMC > 30 kg/m ² | |
| Multiparidad > 3 hijos | |
| Fumadora | |
| Venas várices gruesas | |
| Inmovilidad | Riesgo bajo Menos de 3 factores de riesgo |
| Viaje de largas distancias | |
| Preeclampsia | |
| Deshidratación, hiperemesis gravídica, síndrome de hiperestimulación ovárica | |
| Embarazo múltiple o terapia de reproducción asistida | |

Tabla 5. Evaluación del riesgo prenatal: valoración de riesgo tromboembólico en paciente obstétrica (9, 10)

Nota:

- Cualquier mujer con tres o más factores de riesgo actuales o persistentes (que no sea TEV anterior o trombofilia) debe ser considerada para la HBPM profiláctica antes del parto y por lo general la requiere durante 6 semanas posparto.
- Cualquier mujer con dos o más factores de riesgo actuales o persistentes (que no sea TEV anterior o trombofilia) debe ser considerada para la HBPM profiláctica durante al menos 7 días posparto.
- Mujeres con trombosis previas y síndrome antifosfolipídico: debe ofrecerse tanto prenatal como durante 6 semanas de tromboprofilaxis posparto.
- Mujeres con trombofilia hereditaria asintomática sin otros factores de riesgo: se debe considerar HBPM durante al menos 7 días después del parto.
- Mujeres con anticuerpos antifosfolípidos persistentes sin TEV anterior y ningún otro factor de riesgo: se debe considerar para HBPM durante 7 días después del parto.

| Factor de riesgo | Clasificación |
|---|---|
| Cualquier episodio de TEV previo o cualquier paciente que haya recibido HBPM de forma prenatal | Alto riesgo Completar al menos 6 semanas de HBPM profiláctica posnatal |
| Cesárea de emergencia | Riesgo intermedio Completar al menos 7 días de HBPM profiláctica posnatal. Si persisten 3 o más factores de riesgo, se debe considerar prolongar la profilaxis con HBPM |
| Trombofilia asintomática heredada o adquirida | |
| IMC > 40 kg/m ² | |
| Hospitalización prolongada | |
| Comorbilidades (enfermedad cardíaca o pulmonar, LES, cáncer, enfermedades inflamatorias, síndrome nefrótico, anemia de células falciformes, uso de drogas intravenosas) | |

| Factor de riesgo | Clasificación |
|---|---|
| Edad > 35 años | Riesgo intermedio 3 o más factores de riesgo |
| Obesidad, IMC > 30 kg/m ² | |
| Multiparidad (> 3 hijos) | |
| Fumadora | |
| Cesárea electiva | |
| Procedimiento quirúrgico durante el puerperio | Riesgo bajo Menos de 3 factores de riesgo. Movilización y evitar deshidratación |
| Venas várices gruesas | |
| Infección sistémica actual | |
| Inmovilidad | |
| Viaje de largas distancias | |
| Preeclampsia | |
| Parto instrumentado con fórceps medios o altos | |
| Trabajo de parto prolongado > 24 h | |
| Hemorragia posparto > 1 l o transfusión sanguínea | |

Tabla 6. Evaluación del riesgo posnatal. Valoración de riesgo tromboembólico en paciente en puerperio (11)

En los pacientes con diagnóstico de cáncer activo se opta por el uso de la escala de Padua para tromboprofilaxis hospitalaria. Esta se complementa con el modelo Khorana, que define el inicio de la profilaxis antitrombótica ambulatoria (3, 7) (véase Tabla 7).

| Factor de riesgo | Puntaje |
|--|---------|
| Muy alto riesgo: estómago, páncreas | 2 |
| Sitio del cáncer primario | |
| Alto riesgo: pulmón, linfoma, ginecológico vesical, testicular | 1 |
| Conteo plaquetario requimioterapia > 350.000/uI | 1 |
| Conteo leucocitario requimioterapia > 11.000/uI | 1 |

| Factor de riesgo | Puntaje |
|---|---------|
| Hemoglobina < 10 g/fl o uso de eritropoyetina | 1 |
| IMC > 35 kg/m ² | 1 |

Tabla 7. Modelo Khorana. Valoración de riesgo tromboembólico en pacientes con cáncer (12, 13)

Nota. La escala ubica los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto de acuerdo a la suma de sus puntos así:

- 0 puntos: riesgo bajo. No requiere profilaxis; se recomienda deambulación temprana. No hay beneficio en uso de profilaxis de manera ambulatoria.
- 1-2 puntos: riesgo intermedio. No requiere profilaxis, se recomienda deambulación temprana. No hay beneficio en uso de profilaxis de manera ambulatoria. Contemplar profilaxis si está hospitalizado.
- > 2 puntos: riesgo alto. Requiere profilaxis antitrombótica hospitalaria y se debe analizar la relación riesgo/beneficio para uso de manera ambulatoria.

Se aconseja la valoración de factores de riesgo embólico en pacientes con trauma para definir inicio de profilaxis antitrombótica (11-16) (véase Tabla 8).

| Factores de riesgo | OR |
|---|-------|
| Edad > 40 años | 2,29 |
| Fractura pélvica | 2,93 |
| Fractura de extremidades inferiores | 3,16 |
| Lesión espinal con parálisis | 3,39 |
| Lesión craneoencefálica | 2,59 |
| Requerimiento de ventilación mecánica > 3 días | 10,62 |
| Lesión venosa | 7,93 |
| Choque en el momento de ingreso (PA < 90 mm Hg) | 1,95 |
| Procedimiento quirúrgico mayor | 4,32 |

Tabla 8. Valoración de riesgo tromboembólico en pacientes traumatizados (10)

Nota: p < 0,001 para todos los factores. Considerar inicio de trombopprofilaxis farmacológica si no hay contraindicación para su uso. Si tiene alto riesgo de sangrado, contemplar medidas locales.

En pacientes con fibrilación auricular en quienes se vaya a iniciar terapia anticoagulante la escala con mayor evidencia es la CHADS2VASc para definir el inicio de la terapia y HASBLED para valorar el riesgo de sangrado (17-19) (véase Tabla 9).

| Tipo de población | Escala de riesgo tromboembólico con mayor evidencia |
|---|---|
| Pacientes con patologías no quirúrgicas | Escala de Padua |
| Pacientes con patologías quirúrgicas | Modelo Caprini |
| Cáncer activo | Escala de Padua |
| Cáncer de manejo ambulatorio | Modelo Khorana |
| Gestantes | Escala antenatal y posnatal del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists |
| Fibrilación auricular | CHADS2VASc |
| Sangrado | HASBLED |

Tabla 9. Escalas de riesgo tromboembólico
 Fuente: elaborada con base en (19)

Recomendaciones para anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (18)

Todos los nuevos anticoagulantes orales (NACO) se han estudiado de manera sistemática y secuencial en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Los diferentes documentos coinciden en el inicio de la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K en dosis de 5 mg, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente y el control de INR (Relación Normalizada Internacional) a las 72 horas (grado de recomendación I, nivel de evidencia B). En pacientes mayores de 75 años, desnutridos, con hepatopatía o cirugía mayor reciente se aconseja una dosis de inicio de 2,5 mg (grado de recomendación I, nivel de evidencia C) monitoreando el INR cuando se administre un nuevo medicamento (grado de recomendación II, nivel de evidencia C). Todos los estudios coinciden en mantener una dosis estable, con mínimo dos valores de INR en rango terapéutico, con monitoreo cada 4 semanas (grado de recomendación II, nivel de evidencia C) (20).

Si el objetivo es iniciar terapia con NACO en un paciente que venía con antagonistas de la vitamina K, este se debe considerar una vez el INR sea menor que 2,0 con la concomitante suspensión del medicamento que se recibía previamente. Si, por el contrario, se pretende cambiar NACO por antagonistas de la vitamina K, se deben administrar en conjunto durante 3 días si la tasa de filtración glomerular (TFG) es >50 ml/min; 2 días si es de

31-50 ml/min; 24 horas cuando esté entre 13-30 ml/min y posteriormente suspender los NACO (19).

Recomendaciones para sobreanticoagulación con antagonistas de la vitamina K (19-24)

En la Figura 1 se esquematizan las recomendaciones en casos de sobreanticoagulación con antagonistas de vitamina K.

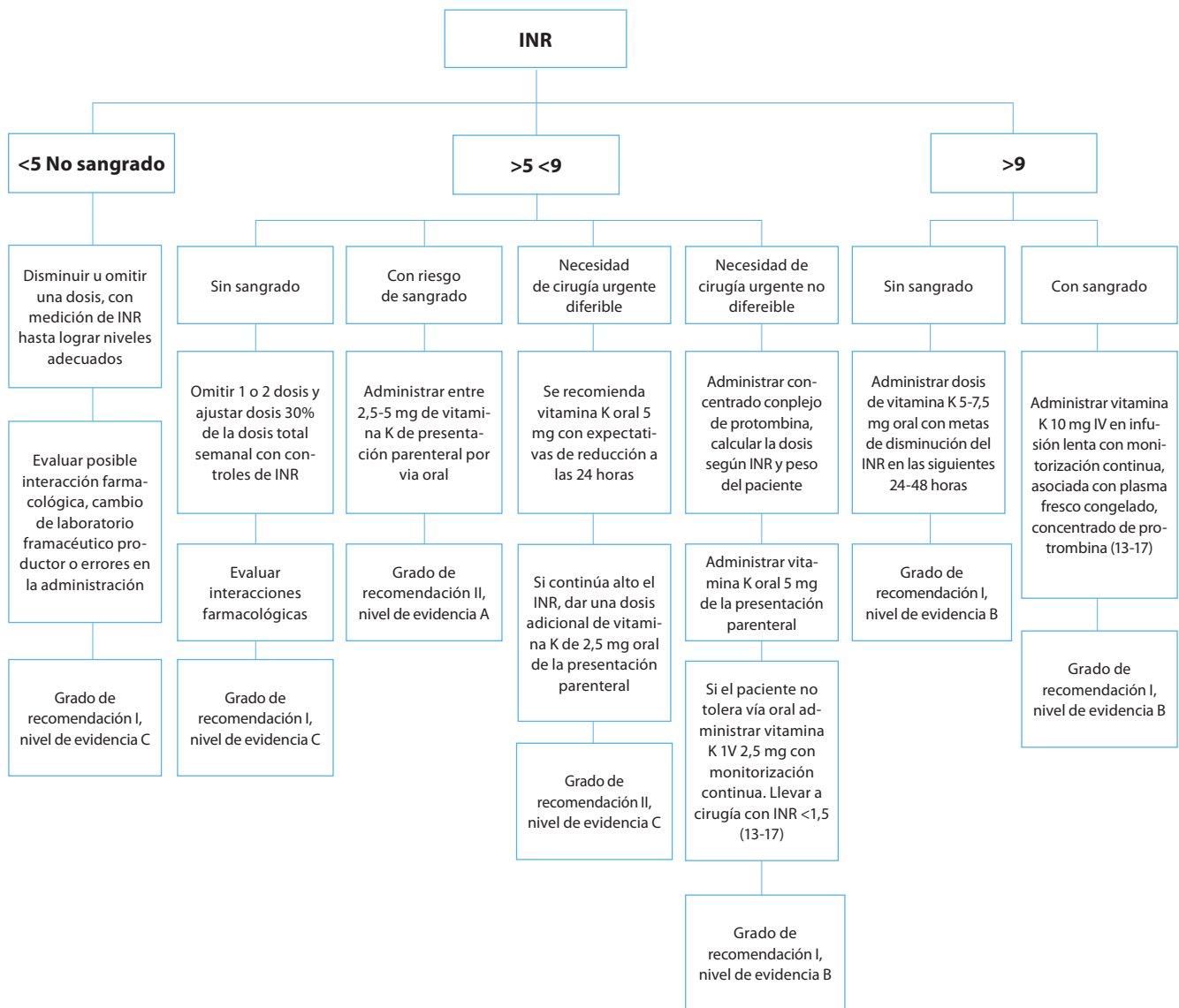


Figura 1. Recomendaciones en casos de sobreanticoagulación con antagonistas de vitamina K

Recomendaciones para el manejo perioperatorio en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (22, 25)

Las recomendaciones para los pacientes que van a ser llevados a cirugía con terapia anticoagulante previa con antagonistas de vitamina K se resumen en la Figura 2.

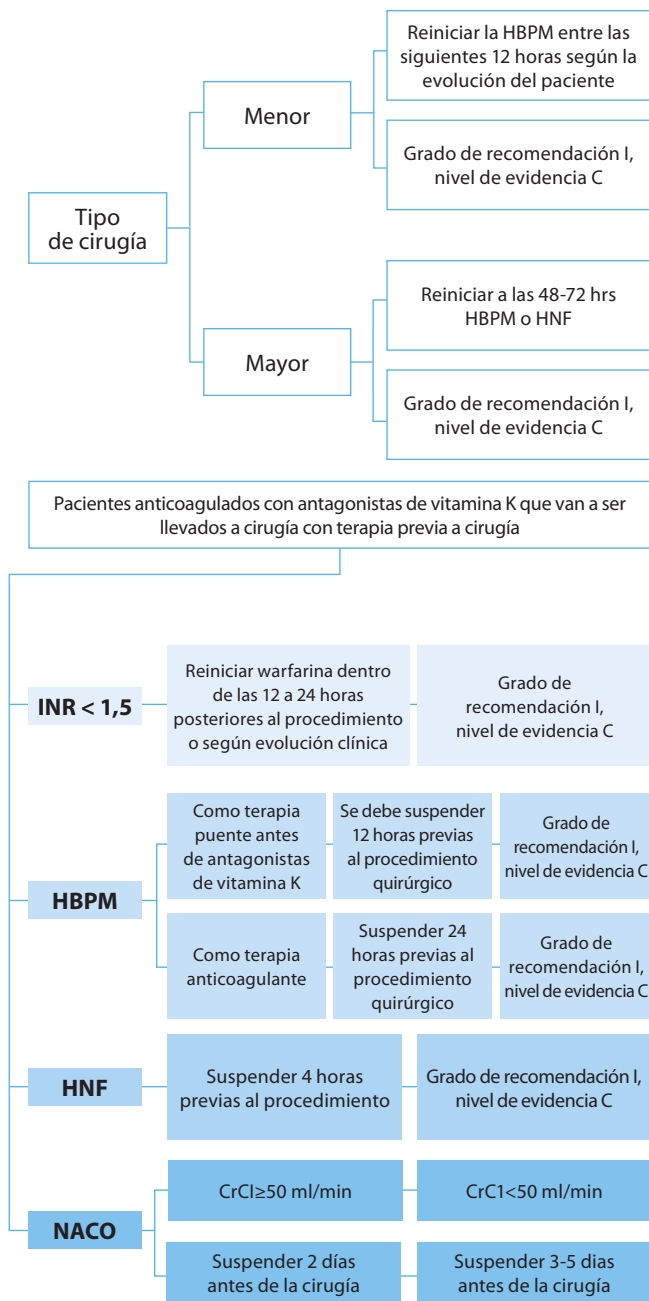


Figura 2. Recomendaciones para pacientes que van a ser llevados a cirugía con terapia anticoagulante previa con antagonistas de vitamina K (19)

Recomendaciones de anticoagulación y procedimientos en pacientes con enfermedad tromboembólica (19, 26)

En la Figura 3 se presentan las recomendaciones de anticoagulación y procedimientos en enfermedad tromboembólica.

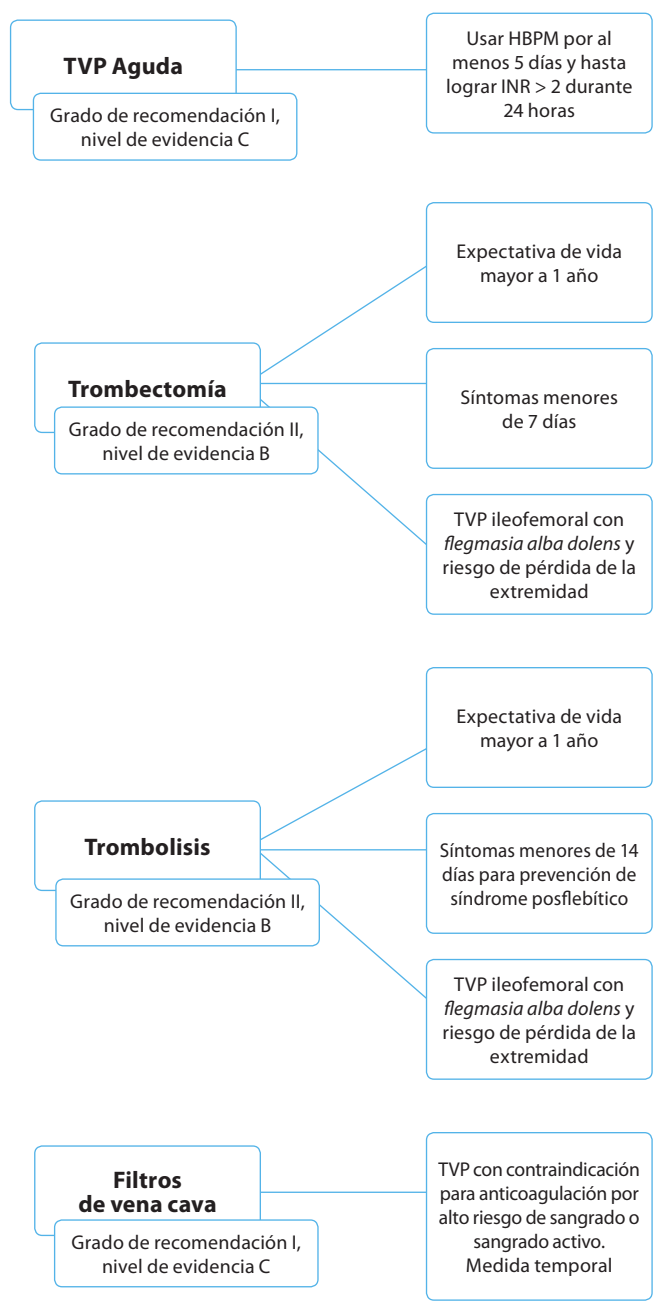


Figura 3. Anticoagulación y procedimientos en enfermedad tromboembólica (19)

Tiempo de tratamiento: en los diferentes documentos se sugiere tratar la TVP secundaria a evento reversible durante 3 meses (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). Cuando no hay causa aparente, es necesario evaluar a los 3 meses de tratamiento y, si se encuentra que no hay riesgos mayores, se pueden utilizar tratamientos prolongados hasta de 18 meses (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). En el caso de un segundo evento de TVP sin causa definida, el tratamiento debe ser crónico e indefinido (grado de recomendación I, nivel de evidencia A).

Recomendaciones de anticoagulación en pacientes con indicación de neurocirugía (27-29)

- En cuanto a la tromboprofilaxis, las recomendaciones orientan hacia el uso de enoxaparina 40 mg subcutánea ajustada al peso; en menores de 45 kg se aconseja una dosis de 20 mg.
- Los diferentes estudios consideran suspender la anticoagulación 12 horas previas al procedimiento en profilaxis y 24 horas en caso de anticoagulación terapéutica.
- Según las diferentes recomendaciones, no se debe administrar tromboprofilaxis el día de la cirugía.
- Al día siguiente, de acuerdo a la evolución, se aconseja solicitar tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple y vigilar sangrado. En caso de cirugía de columna, solicitar radiografía de columna y TAC para definir reinicio de la tromboprofilaxis 24 horas después de la intervención.
- En caso de sangrado activo posterior al procedimiento no es conveniente reiniciar la tromboprofilaxis.
- En cuanto al trauma raquímedular, las diferentes recomendaciones orientan hacia la anticoagulación permanente durante la hospitalización y evaluar la continuidad del medicamento a la salida.
- Con respecto a los pacientes parapléjicos, los diferentes documentos sugieren implementar

medias de compresión, movilización sin medicamento y masajes circulares. También se recomienda enoxaparina 40 mg subcutáneo al día y evaluación conjunta con fisioterapia, terapia profiláctica por 6 semanas al egreso y control posterior para definir su continuidad.

- Se refiere suspender el medicamento 7 días antes del procedimiento, si este es diferible, en pacientes con antiagregación plaquetaria.
- En pacientes anticoagulados con warfarina conviene trasfunder plasma fresco o concentrado de complejo protrombínico más vitamina K, según la urgencia, hasta lograr INR < 1,5 (véase Tabla 10).
- En pacientes con trauma craneoencefálico severo con persistencia de sangrado a pesar de uso de ácido tranexámico, considerar la utilización de concentrado de complejo protrombínico (CCP) más vitamina K (29).

| Valor de INR | Dosis de CCP |
|--------------|--------------|
| 1,5-2,0 | 20 UI/kg |
| 2,0-4,0 | 30-40 UI/kg |
| >4,0 | 50 UI/kg |

Tabla 10. Cálculo de la dosis de complejo concentrado de protrombina (29)

Recomendaciones de anticoagulación para pacientes de la especialidad de neurología (29-33)

Las diversas recomendaciones sugieren iniciar de inmediato la profilaxis antitrombótica en pacientes con infarto cerebral agudo. En cuanto a los pacientes con ACV hemorrágico no expansivo, el tratamiento apunta hacia el inicio de la profilaxis antitrombótica a las 48 horas de ocurrido. Se considera beneficiosa la terapia anticoagulante (iniciada de acuerdo a la extensión del compromiso y valorando la relación riesgo/beneficio) en todo paciente con infarto cerebral agudo y en las siguientes condiciones: trombos en auriculilla, fibrilación auricular con CHADS2VASc >1, flutter auricular o trombos móviles (29-33).

Recomendaciones de anticoagulación en ACV troncular (34, 35)

Las recomendaciones para los pacientes con ACV troncular se muestran en la Figura 4.

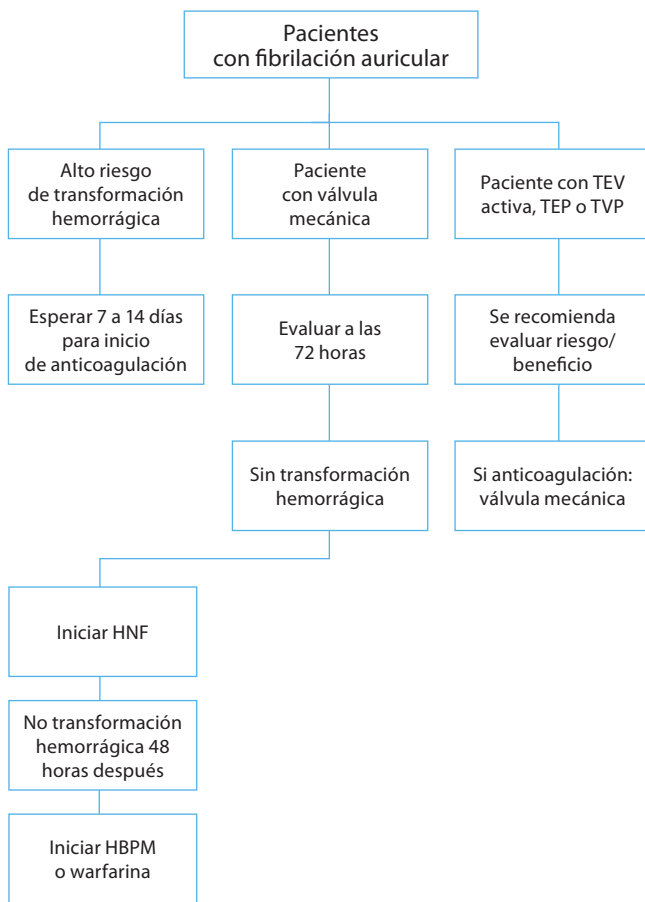


Figura 4. Recomendaciones de anticoagulación en ACV troncular

Recomendaciones de anticoagulación en ACV no troncular (34, 35)

Hasta un 30 % de los ACV no tronculares isquémicos presentan transformación hemorrágica; sin embargo, se continúa la anticoagulación si existe la indicación. Las diferentes recomendaciones orientan hacia el inicio de la anticoagulación cumplidas las 48-72 horas del evento si no existe riesgo de transformación hemorrágica (34, 35). Según los estudios, si se confirma la transformación hemorrágica del ACV, se sugiere esperar 14 días para el inicio de anticoagulación. Asimismo, en el contexto del ACV trombolizado consideran

iniciar enoxaparina 6 horas después de la trombólisis y continuarla por 48 horas si no hay riesgo de nuevos eventos hemorrágicos (34, 35).

Recomendaciones de anticoagulación en paciente de cirugía general (6, 19, 29)

Se sugiere utilizar la escala de Caprini para calcular el riesgo (véase Tabla 3) en los pacientes de cirugía general. Las recomendaciones de anticoagulación se presentan en la Figura 5.

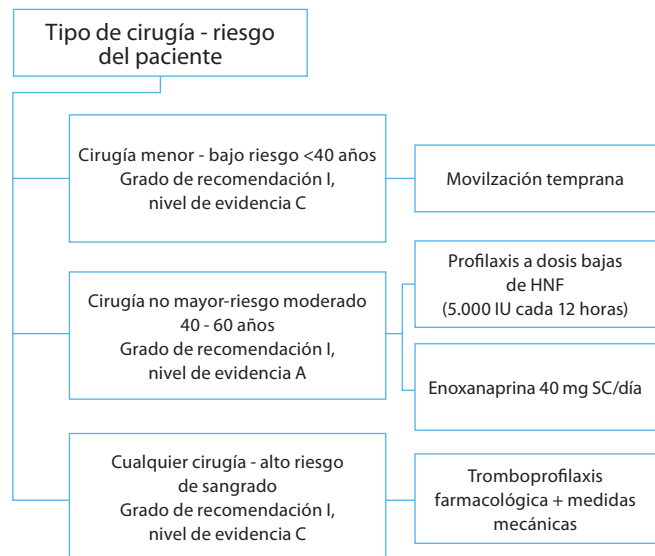


Figura 5. Recomendaciones de anticoagulación en paciente de cirugía general

Para pacientes con tromboprofilaxis con HBPM que van a ser sometidos a intervención quirúrgica, se aconseja suspender el tratamiento 12 horas antes del procedimiento; y 24 horas antes, en pacientes en anticoagulación terapéutica con HBPM (19, 36).

Recomendaciones de anticoagulación en paciente de cirugía vascular (6, 29)

En pacientes sometidos a cirugía vascular sin factores de riesgo para enfermedad tromboembólica no hay evidencia suficiente para iniciar profilaxis antitrombótica rutinaria (grado de recomendación II, nivel de evidencia B). Si se trata de una cirugía vascular mayor en pacientes que sí tienen factores de riesgo para esta enfermedad se aconseja iniciar la profilaxis con dosis bajas de HNF o HBPM (6, 19, 36) (grado de recomendación I, nivel de evidencia C).

Recomendaciones de anticoagulación en pacientes de ginecología (6)

El manejo de pacientes de ginecología se resume en la Figura 6.

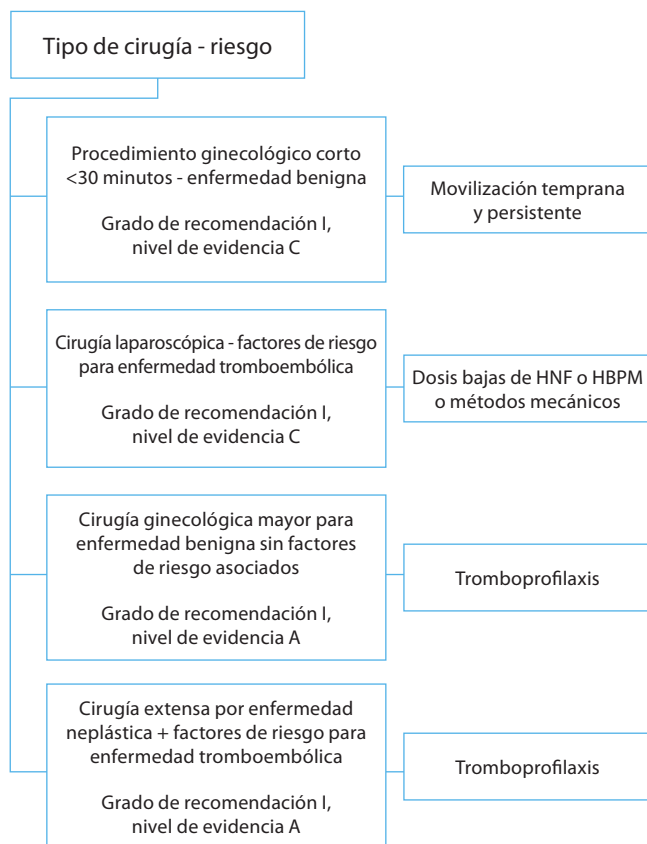


Figura 6. Recomendaciones de anticoagulación en pacientes de ginecología

La evidencia coincide en que se continúe la profilaxis durante las dos a cuatro semanas posteriores al alta (6, 19, 29) (grado de recomendación II, nivel de evidencia A).

Recomendaciones de anticoagulación en pacientes de urología (6)

En procedimientos transuretrales u otras cirugías de bajo riesgo la evidencia sugiere movilización temprana y persistente (grado de recomendación I, nivel de evidencia C). En cuanto a las cirugías mayores, como los procedimientos urológicos abiertos, se prefiere profilaxis rutinaria con HNF cada 8-12 horas (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). Otras alternativas incluyen el uso de métodos

mecánicos (grado de recomendación I, nivel de evidencia B) o HBPM enoxaparina (grado de recomendación I, nivel de evidencia C). Si se trata de cirugías urológicas en pacientes con sangrado activo o alto riesgo de sangrado la recomendación es el uso de profilaxis mecánica hasta controlar la situación (grado de recomendación I, nivel de evidencia C). Para pacientes con múltiples factores de riesgo el tratamiento sugerido consiste en combinar la anticoagulación profiláctica con métodos mecánicos y alguna de las heparinas (6, 37) (grado de recomendación I, nivel de evidencia C).

Recomendaciones de anticoagulación en pacientes con cirugía laparoscópica (6, 19, 29)

En los diferentes estudios no se recomienda la profilaxis rutinaria en pacientes con cirugía laparoscópica, sino la movilización temprana (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). Para pacientes con cirugía laparoscópica y factores de riesgo para enfermedad tromboembólica, la recomendación de tromboprofilaxis orienta al uso de HBPM, bajas dosis de HNF o métodos mecánicos (grado de recomendación I, nivel de evidencia C).

Recomendaciones de anticoagulación en pacientes de ortopedia (6, 19, 29)

Recomendación en reemplazo total de cadera

Se aconseja optimizar el uso de medidas mecánicas (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). Cuando disminuya el riesgo de sangrado, usualmente 12 horas en el postoperatorio, se sugiere asociar terapia anticoagulante con HBPM por 35 días e iniciar enoxaparina a las 6 horas del postoperatorio (6, 19, 28) (grado de recomendación I, nivel de evidencia A).

Recomendación en reemplazo total de rodilla

La evidencia orienta hacia la tromboprofilaxis con HBPM más medios mecánicos durante 10 días (6, 19, 28).

Recomendaciones de anticoagulación en pacientes en estado crítico (6, 19, 29)

Con respecto a la valoración del riesgo, las recomendaciones conducen hacia la valoración del riesgo individual para enfermedad tromboembó-

lica en todos los pacientes al ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI). Para aquellos con alto riesgo de sangrado se aconseja la profilaxis mecánica hasta que disminuya (grado de recomendación I, nivel de evidencia C). En casos de riesgo moderado (quirúrgicos o en periodo postoperatorio), se recomienda usar HBPM o bajas dosis de HNF para trombotprofilaxis (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). En pacientes de alto riesgo, por ejemplo por trauma mayor o cirugía ortopédica, se sugiere profilaxis con HBPM (6, 19, 29) (grado de recomendación I, nivel de evidencia A).

Recomendaciones de anticoagulación en situaciones especiales (38-40)

Recomendaciones en pacientes con obesidad

En esta situación se sugiere valorar el riesgo mediante la escala de Padua o la de Caprini (véanse tablas 2 y 3). Las recomendaciones de anticoagulación se esquematizan en la Figura 7.

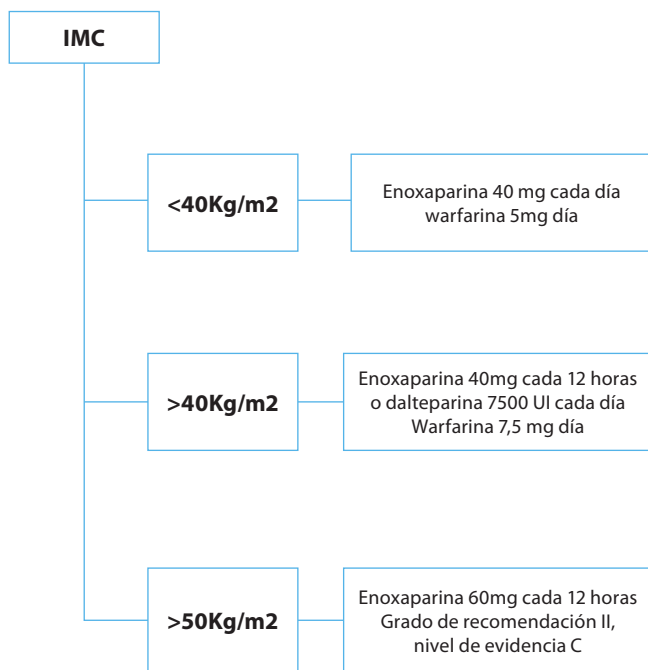


Figura 7. Anticoagulación en pacientes con obesidad

En los diferentes documentos se sugiere realizar seguimiento con niveles antiXa. En cuanto a los nuevos anticoagulantes orales no existen suficientes estudios para su recomendación (40,41).

Recomendaciones en pacientes con enfermedad renal crónica-estadio IV (TFG 20-30) (16, 42-44)

Se aconseja valorar el riesgo con la escala de Padua o la de Caprini (véanse tablas 2 y 3). De acuerdo con la evidencia, se prefiere el uso de HNF como profilaxis a dosis de 5.000 UI cada 12 horas (grado de recomendación II, nivel de evidencia C). Entre las HBPM se aconseja el uso de dalteparina a dosis de 2.500-5.000 UI al día, máximo por 10 días (43, 44).

Las diferentes recomendaciones orientan el tratamiento hacia la utilización de HNF a dosis de 15-18 UI/kg en infusión continua, ajustadas de acuerdo al tiempo de tromboplastina (PTT) medido a las 6 horas (véase Tabla 11) (grado de recomendación II, nivel de evidencia C). En cuanto a las HBPM y teniendo en cuenta el seguimiento con niveles de antiXa, la dosis más recomendada de enoxaparina en pacientes mayores de 45 kg es 1 mg/kg SC/día. No existe suficiente evidencia para realizar una recomendación en menores de 45 kg.

Con respecto al fondaparinux, no hay suficientes estudios para aconsejar su utilización. Para la warfarina, la dosis de inicio más recomendada es 2,5 mg cada día y ajustar según INR a las 72 horas. Los NACO no se recomiendan en estos casos (16, 42, 45).

| PTT | Ajuste de la dosis |
|---------|---|
| ≤ 35 s | 80 UI/kg en bolo; incrementar la infusión en 4 UI/kg/hora |
| 35-50 s | 40 UI/kg en bolo; incrementar la infusión en 2 UI/kg/hora |
| 51-70 s | Sin cambios |
| 71-90 s | Reducir la infusión en 2 UI/kg/hora |
| ≥ 90 s | Detener la infusión de heparina por 1 hora; reducir la infusión en 3 UI/kg/hora |

Tabla 11. Nomograma para ajustar la dosis de HNF de acuerdo al valor de PTT (19, 44)

Recomendaciones en pacientes con enfermedad renal crónica-estadio V (< 15 ml/min) con o sin hemodiálisis (46-49)

Se aconseja valorar el riesgo con la escala de Padua o la de Caprini (véanse tablas 2 y 3). La anticoagulación se resume en la Tabla 12.

| Profilaxis | Tratamiento |
|---------------------------------|--|
| HNF: 5.000 UI SC cada 12 horas | HNF 15-18 UI/kg en infusión continua ajustar según PTT a las 6 horas |
| No se recomienda el uso de HBPM | No se recomienda el uso de HBPM ni NACO |
| No se aconseja el uso de NACO | Warfarina 2,5 mg cada día y ajustar según INR a las 72 horas |

Tabla 12. Recomendaciones de anticoagulación en pacientes con enfermedad renal crónica estadio V
 Fuente: elaborada con base en (47, 48)

Recomendación de anticoagulación en adultos mayores de 75 años (50-52)

Se aconseja valorar el riesgo con la escala de Padua o la de Caprini (véanse tablas 2 y 3). Los parámetros de anticoagulación se presentan en la Tabla 13.

| Profilaxis | Tratamiento |
|---|---|
| HNF: 5.000 UI SC cada 12 horas | HNF: bolo de inicio 50 UI/kg continuar a 15-18 UI/kg en infusión continua ajustando según PTT a las 6 horas |
| Enoxaparina 40 mg SC cada día Dalteparina 5.000 UI SC cada día (50-52) | Enoxaparina 1 mg/kg SC cada 12 horas |
| | Warfarina 2,5 mg cada día y ajustar según INR a las 72 horas (meta: 1,5-2,0) |
| | NACO: dabigatran 150-220 mg/día. Rivaroxaban 15 mg/día (35, 36) |

Tabla 13. Recomendaciones de anticoagulación en mayores de 75 años.
 Elaboración propia basada en (49, 53-55)

Recomendaciones en pacientes embarazadas (56, 57)

Las diferentes recomendaciones orientan hacia el ajuste de la profilaxis con HBPM de acuerdo al peso real de la paciente (véase Tabla 14). Se sugiere el uso de enoxaparina a 40 mg SC cada día o 40 mg SC cada 12 horas en casos de alto riesgo. En cuanto al posparto, la profilaxis se extiende a aquellas con valoración de riesgo posnatal moderado y alto (véase Tabla 6).

| Peso (kg) | Enoxaparina | Dalteparina |
|-----------|-------------|-------------|
| < 50 | 20 mg | 2.500 UI |
| 50-90 | 40 mg | 5.000 UI |

| Peso (kg) | Enoxaparina | Dalteparina |
|-----------|---------------------|--------------|
| 91-130 | 30 mg cada 12 horas | 7.500 UI |
| 131-170 | 40 mg cada 12 horas | 10.000 UI |
| > 170 | 0,6 mg/kg/día | 75 UI/kg/día |

Tabla 14. Ajuste de la dosis de HBPM de acuerdo al peso de la paciente en el embarazo (57)

Al tratarse de la terapéutica, la evidencia sugiere anticoagulación hasta por 6 semanas posparto. En periparto se prefiere el uso de HNF ajustada por peso real en pacientes de alto riesgo. Si se utilizan HBPM como la enoxaparina se sugiere dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas ajustada al peso real. Para antagonistas de la vitamina K solo está autorizado su uso durante el tercer trimestre y en pacientes con valvulopatía mecánica. No hay suficiente evidencia para recomendación de NACO (55, 57).

Recomendaciones en trauma (58-60)

En cuanto a la profilaxis la evidencia sugiere valorar el riesgo embólico y las contraindicaciones para su uso. De acuerdo a diferentes estudios, se prefiere el uso de HBPM iniciándola en las primeras 36 horas. Si existe un alto riesgo de sangrado, las recomendaciones apuntan hacia el uso de medidas mecánicas con compresión neumática intermitente. En paciente de alto riesgo embólico y bajo riesgo de sangrado se aconseja el uso combinado de medidas mecánicas y farmacológicas con HNF a dosis de 5.000 UI SC cada 8 horas en caso de insuficiencia renal, o enoxaparina 40 SC/día (evaluar necesidad de 30 mg SC cada 12 horas) o dalteparina 5.000 UI SC/día o fondaparinux 2,5 mg SC/día. La evidencia sugiere mantener la tromboprofilaxis más allá del alta hospitalaria, hasta cuando se recupere la movilidad (59, 61).

Es preferible utilizar HNF como estrategia terapéutica en pacientes con alto riesgo de sangrado o requerimiento de intervención quirúrgica temprana a dosis de 15-18 UI/kg/h IV, enoxaparina 1 mg/kg SC cada 12 h, dalteparina 200 IU/kg SC/día o fondaparinux: 5-10 mg/día. Para los anticoagulantes orales antagonistas de vitamina K y NACO se recomienda evaluar la relación riesgo/beneficio (59, 61).

Recomendación en pacientes con cáncer (62-64)

La literatura sugiere la valoración de riesgo de acuerdo al modelo Khorana (véase Tabla 7) y la anticoagulación, según lo incluido en la Tabla 15.

| Profilaxis | Tratamiento |
|--|---|
| HNF: 5.000 UI SC cada 12 horas en pacientes con TFG <20 | HNF: uso en situaciones especiales. Bolo de 60-80 UI/kg. Continuar 15 a 18 UI/kg IV en infusión continua, ajustar según PTT a las 6 horas |
| Enoxaparina: 40 mg SC cada día Dalteparina: 5.000 UI SC cada día Fundaparinux: 2,5 mg SC cada día | Enoxaparina: 1 mg/kg SC cada 12 horas Dalteparina 200 UI/kg día Fondaparinux: 5-10 mg cada día |
| Todo paciente hospitalizado debe recibir profilaxis. No se recomienda en procedimiento menor, quimioterapia o trasplante de medula ósea | Warfarina: inicio de 2,5 mg día y ajustar según INR a las 72 horas (válvulas mecánicas y cáncer) |
| Ambulatoria: paciente con riesgo alto de acuerdo al modelo Khorana (paciente con mieloma múltiple o terapia con talidomida, lenalidomida) (61, 62) | NACO: no hay suficiente evidencia para recomendar su utilización. |

Tabla 15. Anticoagulación en pacientes con cáncer
 Fuente: elaborada con base en (64, 65)

Según la evidencia, se debe continuar profilaxis anticoagulante por 7-10 días en pacientes que van a ser sometidos a cirugía mayor. Asimismo, se debe extender a 4 semanas en cirugía abdominal o pélvica y en pacientes de alto riesgo de acuerdo al modelo Khorana (véase Tabla 7). Filtro de vena cava inferior (VCI) solo si hay contraindicación para anticoagulación (62, 63).

Se recomienda asegurar la disponibilidad del resultado del factor Xa en los siguientes pacientes: anticoagulados con HBPM en forma crónica, con edad >75 años, embarazo, enfermedad renal crónica (ERC) <30 ml/min, obesos IMC >40 kg/m², IMC <18 kg/m² o complicaciones de sangrado o trombóticas en tratamientos previos. No es necesario el monitoreo del factor Xa en pacientes estables o no complicados. No se conoce su utilidad en diálisis. No hay consenso sobre el rango terapéutico: se sugiere 0,2-0,4 UI/ml en cuanto a profilaxis y 0,5-1 UI/ml si es para tratamiento. La evidencia sugiere monitoreo 4 horas después de la primera dosis y antes de la cuarta, y ajustar de acuerdo al nomograma (véase Tabla 16) (62, 64).

| Nivel anti Xa (U/mL) | Parar la dosis siguiente | Ajuste de dosis | Nuevo nivel anti Xa |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------|---|
| <0,35 | No | Aumentar 25% | 4 horas después de la siguiente dosis |
| 0,35-0,49 | No | Aumentar 10% | 4 horas después de la siguiente dosis |
| 0,5-1,0 | No | Sin cambio | A la semana, luego mensual |
| 1,1-1,5 | No | Disminuir 20% | Antes de la dosis siguiente |
| 1,6-2,0 | 3 horas | Disminuir 30% | Antes de la dosis siguiente |
| > 2,0 | Hasta que el nivel sea < 0,5 U/mL | Disminuir 40% | Cada 12 horas hasta que el nivel sea < 0,5 U/mL |

Tabla 16. Ajuste de la dosis de HBPM de acuerdo al valor anti Xa (9)

Recomendación en pacientes con trombocitopenia inducida por heparinas (TIH) (19, 29)

La recomendación universal consiste en realizar un recuento plaquetario a los 100 días del inicio del tratamiento en todos los pacientes que reciben heparinas (grado de recomendación I, nivel de evidencia C). En quienes reciben dosis terapéuticas se deben monitorear los recuentos de plaquetas cada 2-3 días, desde el cuarto hasta el decimocuarto (grado de recomendación II, nivel de evidencia B). No se aconseja monitoreo de plaquetas cuando se usa fondaparinux (grado de recomendación I, nivel de evidencia C). Se debe sospechar trombocitopenia inducida por heparinas (TIH) en aquellos pacientes cuyo recuento plaquetario disminuye un 50% entre el quinto día y el decimocuarto, o que presenten eventos trombóticos. En este caso, la diversa evidencia sugiere el uso de fondaparinux como tratamiento anticoagulante. Si persiste la TIH, administrar bivalirudina. Evaluar utilidad del filtro de VCI (19, 29, 65).

Recomendación en síndrome posflebítico (SPF) (19, 29)

La recomendación general para prevenir el síndrome posflebítico es el uso de medias de compresión elástica con una presión entre 30-40 mm Hg durante dos años luego del episodio de TVP (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). En cuanto al

tratamiento, se recomienda un curso de compresión neumática intermitente para pacientes con edema severo secundario (grado de recomendación II, nivel de evidencia B). Se sugiere el uso de medias de compresión elástica para pacientes con edema moderado que cursen con SPF (19, 29) (grado de recomendación II, nivel de evidencia C).

CONCLUSIONES

La presente revisión expone los casos comunes y los casos especiales de la anticoagulación profiláctica o terapéutica de acuerdo con la evidencia más reciente. Los pacientes con necesidad de anticoagulación deben ser vistos integralmente para evitar todos los posibles efectos secundarios derivados de la terapia. Se deben aplicar con rigurosidad las escalas validadas para su evaluación y realizar un seguimiento intrahospitalario y ambulatorio adecuado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kahn SR, Morrison DR, Cohen JM, Emed J, Tagalakis V, Roussin A, et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 jul.;7: 1-178.
2. Dennis RJ, Roa JH, Villadiego J, Méndez F, Vieda E, Restrepo H. Venous thromboembolism prophylaxis in Colombian surgical and medical patients: results for Colombia of the Endorse study. *Biomédica.* 2011 jun.;31(2):200-8.
3. Vardi M, Haran M. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score: a rebuttal. *J Thromb Haemost.* 2011 jul.;9(7):1437-8.
4. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992;268:2420-5.
5. Barbar S, Noventa F, Rosseto V, Ferrari A, Brandolin B, Pertali M et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8: 2450-7.
6. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg.* 2010 febr.;251(2):344-50.
7. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol.* 2001;38:12-9.
8. Green-top guideline n.o 37: reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Londres: RCOG; 2009.
9. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2008;198:233e1-7e.
10. Blondon M. Thromboprophylaxis after cesarean section: decision analysis. *Thrombosis Research.* 2011;127(Supl. 3):S9-12.
11. Kearon C, Aki E, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST.* 2016;149(2):315-52.
12. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:2189-204.
13. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015 en. 2; 33: 654-656.
14. Zachary Y, Roberts C. Thromboprophylaxis after multiple trauma: What treatment and for how long? *International Journal of the Care of the Injured.* 2009. 40S3: S90-S94.
15. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AJ et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the improve investigators. *Chest.* 2011 en.;139(1):69-79.
16. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism. *Chest.* 2011; 140: 706-714.
17. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014 dic. 2;130(23):2071-104.

18. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010 febr.;137(2):263-72.
19. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet*. 2009 ag.15;374(9689):565-76.
20. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2007;98:790-7.
21. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC et ál. Evidence-based clinical practice guidelines ed: American College of Chest Physicians Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic. *Chest*. 2012;141:e44S-e88S.
22. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002-12.
23. Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR et ál. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ*. 2008;178(12):1563-9.
24. Hill CE, Duncan A. Overview of pharmacogenetics in anticoagulation therapy. *Clin Lab Med*. 2008;28:513-24.
25. Butchart EG. Antithrombotic management in patients with prosthetic valves: a comparison of American and European guidelines. *Heart*. 2009;95:430-6.
26. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: EAST practice management guidelines work group. *J Trauma*. 2002 jul.;53(1):142-64.
27. Latronico N, Berardino M. Thromboembolic prophylaxis in head trauma and multiple-trauma patients. *Minerva Anesthesiol*. 2008 oct.;74(10):543-8.
28. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thrombosis Research*. 2002;108(1):3-13.
29. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Lane DA, Eckman MH et ál. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 Issue 2, Supplement: e152S-e184S.
30. García JC. Sobreanticoagulación. *Medicina interna en urgencias*. 2.a ed. Bogotá: Celsus; 2013.
31. Riess H, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2007;98:790-7.
32. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1-22.
33. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg M. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(3), 453-60.
34. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S et ál. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 dic.;45(12):3754-832.
35. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007 febr.;38(2):423-30.
36. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Biffl WL, Burlew CC, Barnett C et ál. Progressive postinjury thrombocytosis is associated with thromboembolic complications. *Surgery*. 2010 oct.;148(4):667-74.
37. Wang AY, Ivany JN, Perkovic V, Gallagher MP, Jardine MJ. Anticoagulant therapies for the prevention of intravascular catheters malfunction in patients undergoing haemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2875-88.
38. Patel JP, Roberts LN, Arya R. Anticoagulating obese patients in the modern era. *Br J Haematol*. 2011 oct.;155(2):137-49.
39. Kornblith LZ, Howard B, Kunitake R, Redick B, Nelson M, Cohen MJ, Callcut R. Obesity and clotting: body mass index independently contributes to hypercoagulability after injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015 en.;78(1):30-8.
40. Mueller JA, Patel T, Halawa A, Dumitrascu A, Dawson NL. Warfarin dosing and body mass index. *Ann Pharmacother*. 2014 my.;48(5):584-8.

41. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, Oliphant CS, Hutchison L, Alabdian NA et ál. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 jul.;36(1):96-101.
42. Hoffmann P, Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68: 757-65.
43. Wang TF, Milligan PE, Wong CA, Deal EN, Thoenke MS, Gage BF. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost*. 2014 en.;111(1):88-93.
44. Willett KC, Alsharhan M, Durand C, Cooper MR. Dosing of enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in obese patients. *Ann Pharmacother*. 2013dic.;47(12):1717-20.
45. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother*. 2009jun.;43(6):1064-83.
46. Pon TK, Dager WE, Roberts AJ, White RH. Subcutaneous enoxaparin for therapeutic anticoagulation in hemodialysis patients. *Thrombosis Research*. 2014;133:1023-8.
47. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:3192-206.
48. Schmid P, Brodmann D, Odermatt Y, Fischer AG, Wuillemin WA. Study of bioaccumulation of dalteparin at a therapeutic dose in patients with renal insufficiency. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1629.
49. Samama MM. Use of low-molecular-weight heparins and new anticoagulants in elderly patients with renal impairment. *Drugs Aging*. 2011 mzo. 1;28(3):177-93.
50. Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. Low molecular weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly*. 2009;139:438-52.
51. Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thromb Res*. 2012febr.;129(2):107-15.
52. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging*. 2009;4:165-77.
53. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014my.;62(5):857-64.
54. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *British Medical Journal*. 2010; 340:c95.
55. Siguret V, Gouin-Thibault I, Gaussem P, Pautas E. Optimizing the use of anticoagulants (heparins and oral anticoagulants) in the elderly. *Drugs Aging*. 2013sept.;30(9):687-99.
56. Knight M; UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG*. 2008 mzo.;115(4):453-61.
57. Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C et ál. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *British Journal of Haematology*. 2009;145:825-35.
58. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V et ál. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710-6.
59. Bendinelli C, Balogh Z. Postinjury thromboprophylaxis. *Curr Opin Crit Care*. 2008dic.;14(6):673-8.
60. Lu JP, Knudson MM, Bir N, Kallet R, Atkinson K. Bivalirudina for prevention of venous thromboembolism in high risk trauma patients: a pilot study. *J Am Coll Surg*. 2009 nov.;209(5):589-94.
61. Arnold JD, Dart BW, Barker DE, Maxwell RA, Burkholder HC, Mejia VA. Unfractionated heparin three times a day versus enoxaparin in the prevention of deep vein thrombosis in trauma patients. *Am Surg*. 2010 jun.;76(6):563-70.
62. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 my. 15;111(10):4902-7.
63. Petralia GA, Kakkar AK. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost*. 2007 oct.;33(7):707-11.
64. Queensland Health. Guideline for anticoagulation and prophylaxis using low molecular weight heparin. State of Queensland. 2014. Document Number # QH-GDL-95.
65. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruiz-Gamietea A, López-Jiménez L, García-Bragado F, Quintavalla R et ál. Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res*. 2010 abr.;125 Supl. 2:S58-61.