

Trabajo Fin de Grado

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA. REVISION BIBLIOGRAFICA

DEEP VEIN THROMBOSIS. A LITERATURE REVIEW

Autor/es

JOAQUIN QUILEZ CUTILLAS

Director/es

ARACELI JIMENO SAINZ

Facultad de Medicina
Año 2023-24

INDICE

1	RESUMEN	1
2	ABSTRACT	2
3	JUSTIFICACIÓN.....	3
4	INTRODUCCIÓN	4
4.1	CONCEPTO DE ETEV.....	4
4.2	EPIDEMIOLOGÍA	6
4.3	TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP).....	6
4.4	FACTORES DE RIESGO	7
4.5	FISIOPATOLOGIA.....	9
4.6	COMPLICACIONES.....	10
4.7	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	13
4.8	DIAGNÓSTICO	14
4.9	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	18
4.10	HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO DE LA ETEV.....	18
4.11	TRATAMIENTO DE LA TVP.....	19
5	OBJETIVOS	26
5.1	OBJETIVOS GENERALES.....	26
5.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	26
6	MATERIAL Y MÉTODOS	27
7	CONCLUSIONES	28
8	BIBLIOGRAFIA.....	29

1 RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa es una entidad clínica caracterizada por la formación de trombos de plaquetas y fibrina en el interior de los vasos venosos, puede afectar a cualquier vena del sistema circulatorio siendo causa de distintas patologías y de una importante morbi-mortalidad, representa un gran impacto clínico, social y económico. Siendo lo anteriormente mencionado **justificación** del estudio realizado.

Por su mayor frecuencia destacan dos formas de presentación; la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Siendo la última, en muchas ocasiones, consecuencia de la primera. En este trabajo nos hemos centrado en la trombosis venosa profunda, la cual puede aparecer en extremidades superiores, pero es bastante inusual y por lo general asociado a la presencia de catéteres, siendo la localización más característica las extremidades inferiores y concretamente la región distal.

El principal objetivo del trabajo es conocer el diagnóstico y tratamiento de la TVP, el cual ha variado en los últimos años. La trombosis venosa profunda supone un reto diagnóstico, por su clínica inespecífica y por qué ninguna prueba por si sola es lo bastante sensible y específica como para confirmar o descartar el diagnóstico. Por ello debemos usar un algoritmo diagnóstico que incluye, probabilidad clínica (escala de Wells), marcadores sanguíneos (dímero D) y pruebas de imagen, actualmente la Ecografía a sustituido a la Flebografía como prueba de imagen de preferencia. Son numerosas las complicaciones que pueden aparecer de no realizar un diagnóstico a tiempo, tales como; síndrome postrombótico, insuficiencia venosa crónica, tromboembolismo pulmonar etc. El tratamiento se divide en dos fases en la mayoría de los casos y en algunas situaciones especiales se le añade una tercera. El pilar fundamental de la terapia son los anticoagulantes, clásicamente se han usado inyectables, hoy en día se prefieren los fármacos orales. Excepcionalmente usamos otras vías terapéuticas tales como; filtro de vena cava inferior, fibrinolíticos, cirugía etc.

Respecto al **material y método** se ha realizado una búsqueda sistemática en tres idiomas diferentes, incluyendo artículos comprendidos entre el 2000 y el 2024, salvo excepciones debido a su importancia académica.

Se **concluye** que el diagnóstico y tratamiento precoz reducen el número de complicaciones a corto y largo plazo.

PALABRAS CLAVE: "Enfermedad Tromboembólica Venosa", "trombosis venosa profunda", "diagnóstico", "tratamiento", "anticoagulantes", y "terapia".

2 ABSTRACT

Venous thromboembolic disease is a clinical entity characterized by the formation of platelet and fibrin thrombi within the venous vessels. It can affect any vein in the circulatory system, causing various pathologies and significant morbidity and mortality, representing a substantial clinical, social, and economic impact. The aforementioned reasons justify the study conducted.

There are two predominant forms of presentation due to their higher frequency: deep vein thrombosis and pulmonary embolism, with the latter often resulting from the former. This work focuses on deep vein thrombosis, which can occur in the upper limbs, though it is quite unusual and generally associated with the presence of catheters, with the most characteristic location being the lower limbs, particularly the distal region.

The main objective of this work is to understand the diagnosis and treatment of DVT, which has evolved in recent years. Deep vein thrombosis poses a diagnostic challenge due to its nonspecific clinical presentation and because no single test is sufficiently sensitive and specific to confirm or rule out the diagnosis. Therefore, a diagnostic algorithm must be used, which includes clinical probability (Wells score), blood markers (D-dimer), and imaging tests, with ultrasound currently replacing venography as the preferred imaging test. Numerous complications can arise if a timely diagnosis is not made, such as post-thrombotic syndrome, chronic venous insufficiency, pulmonary embolism, etc. The treatment is divided into two phases in most cases, with a third phase added in some special situations. The cornerstone of therapy is anticoagulants, traditionally injectables, but oral medications are now preferred. Exceptionally, other therapeutic avenues are used, such as inferior vena cava filters, fibrinolytics, surgery, etc.

Regarding the material and method, a systematic search was conducted in three different languages, including articles from 2000 to 2024, except for some due to their academic importance.

It is concluded that early diagnosis and treatment reduce the number of short- and long-term complications.

KEYWORDS: "Venous Thromboembolic Disease", "deep vein thrombosis", "diagnosis", "treatment", "anticoagulants", and "therapy".

3 JUSTIFICACIÓN

La ETEV es una patología con un gran impacto en todo el sistema venoso, puede afectar al correcto funcionamiento de gran cantidad de órganos de los que depende la supervivencia del ser humano, es por ello por lo que me he interesado en indagar sobre esta patología y sobre todo en su forma de presentación más frecuente, la TVP. Socialmente tiene un gran impacto tanto en la economía como en la salud de la población, de ahí que vea justificado el motivo de este trabajo, el cual es principalmente detallar de manera clara y concisa los pasos a seguir tanto para diagnosticar como para tratar esta afectación según las actuales guías.

4 INTRODUCCIÓN

4.1 CONCEPTO DE ETEV

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) también llamada tromboembolismo venoso (TEV) se identifica como un grupo de patologías que tienen como elemento fisiopatológico común la trombosis de los vasos venosos del sistema circulatorio, es decir, la formación de un trombo en una vena, el cual inicialmente está formado por plaquetas y fibrina, con el tiempo puede crecer y fragmentarse, convirtiéndose en una entidad potencialmente mortal, ya que los fragmentos del trombo pueden viajar por el sistema circulatorio e instalarse en otros territorios venosos. En este grupo de alteraciones del sistema circulatorio destacan por ser las formas de presentación más frecuentes la trombosis venosa profunda (TVP) y el trombo embolismo pulmonar (TEP), siendo esta última habitualmente la consecuencia de la primera. ⁽¹⁾

Existen dos tipos de venas principalmente, las superficiales y las profundas. Las superficiales se encuentran en la capa lipídica subcutánea mientras que las profundas se encuentran en los músculos y a lo largo de los huesos (imagen 1)⁽³⁾. Cuando el coágulo se forma en las venas superficiales hablamos de Trombosis venosa superficial (TVS) mientras que si se forma en las venas profundas hablamos de trombosis venosa profunda (TVP). Cuando una vena superficial presenta inflamación a la vez que coágulos de sangre, pasa a denominarse tromboflebitis superficial. ⁽²⁾

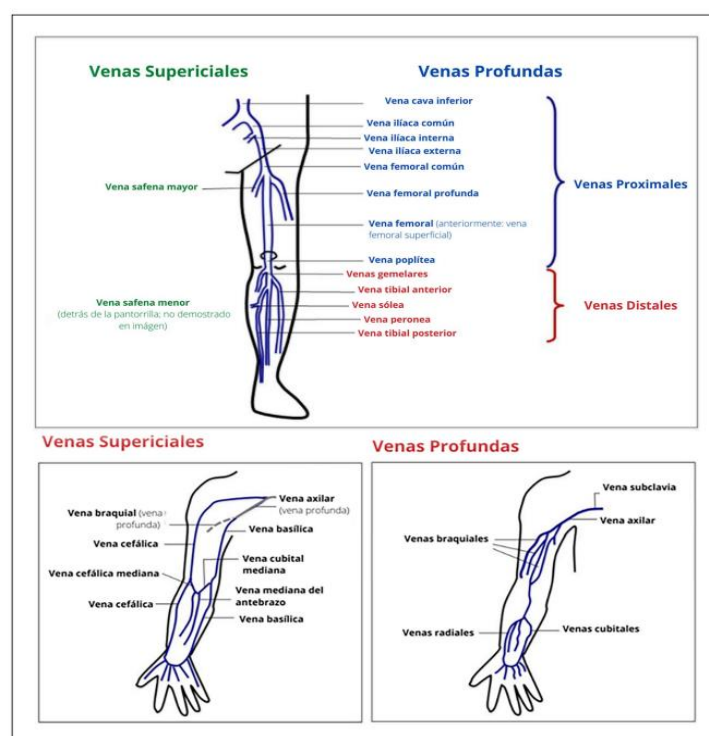


Imagen 1: Las venas superficiales y profundas de la pierna y el brazo. Fuente: Barnett B, Frank C, Moll S. Información para Pacientes con Enfermedades Vasculares: Una guía para pacientes recién diagnosticados con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar. Vasc Med. 2023;28(5):487-492.

En la TVP el trombo suele formarse en las venas profundas de la parte inferior de la pierna, el muslo o la pelvis. Sin embargo, también puede darse en los brazos, en especial si hay una vía central intravenosa de gran tamaño colocada en la vena (imagen 2) ⁽⁵⁾. ⁽³⁾



Imagen 2: Tomografía computada: trombosis de vena subclavia derecha (1) e izquierda (2) y vena cava superior (3), asociada a CVC (4). Fuente: Ossés J. M, Trombosis venosa profunda de miembros superiores. Revista Americana de Medicina Respiratoria [Internet]. 2014;14(4):418-422. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382138400010>.

La EP frecuentemente se da cuando un coágulo de sangre se desprende y viaja a través del torrente sanguíneo hacia los pulmones. Por lo general, este coágulo se forma en las venas profundas de las piernas y es consecuencia de una TVP previa. Sin embargo en cerca de la mitad de los casos de EP no se encuentra TVP aun cuando se han llevado a cabo distintas técnicas diagnósticas, como la ecografía Doppler de los cuatro miembros, la angiografía por tomografía computarizada helicoidal (angio-TC) toraco abdominopélvica y la resonancia magnética (RM) del sistema venoso corporal completo. En esos casos la EP se debe a depósitos de fibrina que se depositan en los vasos pulmonares. En situaciones que producen daño pulmonar como son las fases agudas de neumonía, EPOC o asma existe un incremento en el riesgo de episodios embólicos probablemente debido a la hiperactivación local de la respuesta inflamatoria y la cascada de coagulación. ⁽⁴⁻⁶⁾

La ETEV también afecta, aunque de manera menos frecuente, a otros circuitos venosos, como es el caso de trombosis venosa esplácnica, trombosis de los senos cerebrales, trombosis venosa retiniana, trombosis de las venas ováricas, hígado y riñón. La trombosis venosa esplácnica incluye la trombosis venosa portal (TP), la trombosis de la vena mesentérica (TVM) la trombosis de la vena esplénica (TVe) y por último la trombosis de las venas suprahepáticas lo que se conoce como el síndrome de Budd Chiari (SBC). ^(7,8)

Por su incidencia, las manifestaciones clínicas de la ETEV más importantes son la TVP y el TEP, la cual también podemos encontrar referenciada como EP (embolia pulmonar).

La ETV representa un gran gasto sanitario en los países desarrollados, teniendo una alta tasa de mortalidad y morbilidad. Conlleva un alto riesgo de recaídas, el desarrollo de secuelas incapacitantes como el síndrome posttrombótico y complicaciones más raras pero devastadoras para la calidad y la esperanza de vida, como el desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) secundaria a la oclusión prolongada de las arterias pulmonares por trombos. ⁽⁹⁻¹¹⁾

4.2 EPIDEMIOLOGÍA

La ETEV representa la 3ª causa de enfermedad cardiovascular después del infarto agudo de miocardio y del ictus. La incidencia estimada es de aproximadamente 1-2 por cada mil personas al año y afecta aproximadamente a 10 millones de personas anualmente en todo el mundo cada. Respecto a la EP, ya sea aislada o acompañada de TVP la incidencia se estima entre 29-78 cada 100.000 personas con carácter anual, mientras que la de TVP representa entre 45 y 117 cada 100.000 habitantes al año. ^{((11,12))}

Según el estudio VITAEa, en Europa se producen alrededor de más de 1,5 millones de casos de ETV anuales, con 543.500 defunciones, 435.000 casos de Embolismo Pulmonar (EP) y 684.000 casos de TVP sintomáticas entre los 746,4 millones de habitantes censados en 2018. ^(13,14)

La incidencia de la ETEV en EEUU corresponde a 15 personas por cada 1,000 habitantes, y se calcula que solo se reconoce aproximadamente un tercio de los casos. Esto se traduce en que, en un país con una población aproximada de 300 millones de personas, cada año se diagnosticarán alrededor de 450,000 casos, mientras que los no diagnosticados ascenderán a 900,000, lo que suma un total aproximado de 1,350,000 casos de ETEV al año, cuyo gasto supone alrededor de los 7-10 millones anuales. Esto representa un impacto importante incluso para una economía como la de los estados unidos. ^(15,16)

En España la ETEV es la 3ª causa de muerte cardiovascular, la primera causa de muerte evitable en el ámbito hospitalario y una de las enfermedades más prevalentes a nivel general con una incidencia de 116 casos aproximados por cada 100.000 habitantes. ^(15,16)

4.3 TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)

Es la forma de presentación más frecuente de la enfermedad tromboembólica venosa, el trombo se forma en el interior de una vena profunda del cuerpo. Generalmente afecta a grandes venas de la parte inferior de la pierna y el muslo, con menor frecuencia a las venas profundas de la pelvis y con una frecuencia menor al 5% de los casos puede darse en las venas profundas de los miembros superiores. ^(2,17)

La TVP de los miembros inferiores puede ser distal o proximal. La primera es la forma más frecuente, afecta a las venas tibiales anteriores, posteriores y a las venas peroneas. Cuando se presenta de forma proximal se ven afectadas las venas poplíteas o las femorales (90%), las ilíacas y la vena cava inferior (10%). ⁽¹⁸⁾

La TVP de MMSS es mucho menos frecuente debido a que por sus venas el flujo sanguíneo es mayor que en la de los MMII, también poseen menos válvulas venosas, las cuales facilitan el

asentamiento de trombos, a la vez que presentan mayor actividad fibrinolítica y mayores cantidades de activador de plasminógeno. Además, la movilidad es mayor, incluso en pacientes inmovilizados, en los MMSS que, en los inferiores, hecho que dificulta la estasis venosa. ⁽¹⁹⁾

4.4 FACTORES DE RIESGO

Con el fin de facilitar su clasificación, se muestran divididos en; aquellos que dependen de circunstancias personales y en aquellos derivados de procedimientos médicos. ^(3,20-24)

1) CARACTERÍSTICAS PERSONALES Y ESTADOS DE CLÍNICOS

- Edad > 60 años: conforme aumenta la edad el riesgo de trombosis se ve incrementado.
- Sexo: en mujeres premenopáusicas el riesgo de ETEV es mayor que en hombres, una vez pasadas la menopausia, el riesgo es mayor en hombres.
- Cáncer: sobre todo en ancianos que han sufrido trombosis repetidas, los tumores que se relacionan más con ETEV son los de células endoteliales secretores de mucina, como los del intestino (sobre todo colon) o el páncreas.
- Hábito tabáquico: también se ven afectados los fumadores pasivos
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedades que producen hipercoagulabilidad: Síndrome con anticuerpos antifosfolípido, Mutación del factor V Leiden, Deficiencia de proteína c y s etc.
- Inmovilización prolongada: sobre todo cuando afecta a la extremidad inferior, por ejemplo; inmovilizaciones ortopédicas y viajes de larga duración “síndrome de la clase turista”.
- Catéteres venosos permeables: existe el riesgo de producir daño endotelial.
- Traumatismos de los miembros
- Neoplasia mieloproliferativa: (hiperviscosidad)
- Síndrome nefrótico
- Obesidad
- Embarazo y puerperio: debido a un aumento de la presión en las venas de la pelvis y las EEII, hasta 6 semanas después del nacimiento puede darse el evento trombótico.
- Antecedentes de tromboembolia venosa
- Anemia drepanocítica
- Traumatismo
- Infecciones: causan inmovilidad y aumentan la respuesta inflamatoria sistémica lo que facilita la aparición de un estado protrombótico. Respecto a la infección por SARS-CoV-2, además provoca hipoxia, lo que facilita aún más la formación de trombos.
- Diabetes
- Hipertensión arterial pulmonar: factor importante respecto al riesgo de TEP.

2) INTERVENCIONES DIAGNÓSTICAS, TERAPÉUTICAS Y PROFILÁCTICAS

- Tratamiento farmacológico: moduladores selectivos de los receptores de estrógeno MSRE (Tamoxifeno, raloxifeno), anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, agentes estimuladores de la eritropoyesis AEE, tratamiento antitumoral (quimioterapia, terapia hormonal y principalmente los inhibidores de la angiogénesis). Inmunosupresores.

- Heparina: sobre todo la no fraccionada, esto se debe a que la heparina puede inducir al desarrollo de trombocitopenia, y esta trombocitopenia inducida por heparina a su vez puede dar lugar a una trombosis. Lo que se conoce como trombocitopenia inducida por heparina y trombosis (TIHT).
- Intervenciones quirúrgicas en los 3 meses previos: especialmente aquellas de en las extremidades inferiores, pelvis y abdomen, cirugías cardíacas.
- Transfusión de sangre: ya que, al administrar componentes sanguíneos como los concentrados de plaquetas o el plasma fresco congelado, que contienen factores de coagulación, esto puede aumentar ligeramente el riesgo de coagulación en algunos pacientes, especialmente si ya tienen un riesgo elevado debido a condiciones médicas preexistentes. Además, la transfusión de sangre puede desencadenar respuestas inflamatorias y de activación del sistema de coagulación en el cuerpo, lo que, en ciertos casos, puede aumentar el riesgo de trombosis.
- Catéter central de acceso venoso (CVC): hasta en un 25% de los catéteres se produce un trombo que puede deberse; hasta por la torsión del catéter, lo que hace que la sangre no circule con normalidad, el paso a la vena central de sustancias insolubles lo que facilitaría la formación de precipitados, hasta a la activación de sustancias coagulantes en la sangre por un traumatismo en la vena durante la colocación. Además, el riesgo de presentar un coágulo en sangre asociado a catéter es mayor en los pacientes que padecen concomitantemente un cáncer. Dos tercios de los individuos que padecen una neoplasia y a su vez portan una vía central presentan trombosis asociada al catéter. La mayor parte de casos son asintomáticos (>95%), de los sintomáticos la mayoría se dan en catéteres en la vena femoral (3,4%) o en catéteres centrales insertados periféricamente (3%). Además, es la causa más común de TVP de extremidades superiores. (imagen 3 y 4) ⁽²⁵⁾.

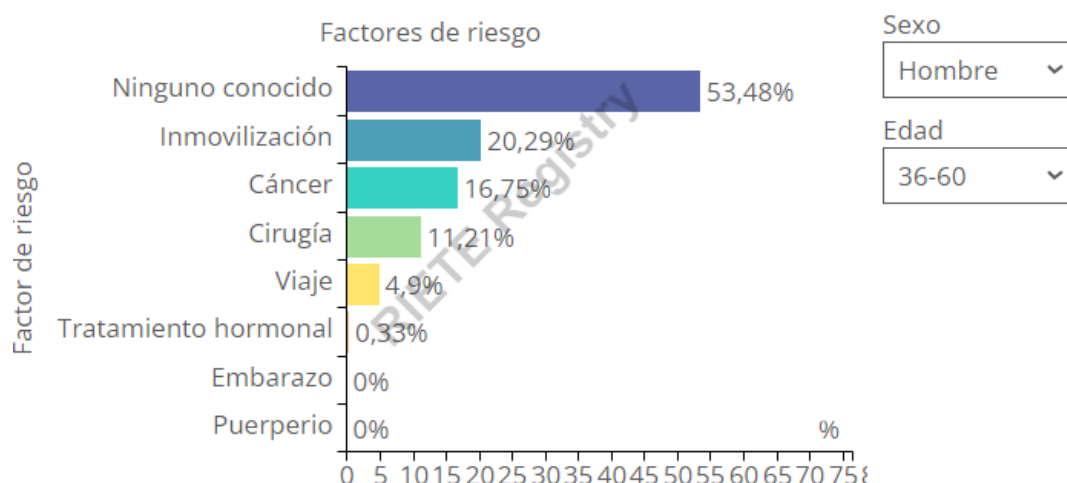


Imagen 3: Incidencia de los factores de riesgo de TVP en hombres con edades comprendidas entre 36 y 60 años. Fuente: Registro RIETE [Internet]. Madrid: Monreal M. (España). 2001 Mar -. Identificador NCT02832245, Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica; 2024 May 1 [citado 2024 May 21]; Gráficas. Disponible en: www.riete.org.

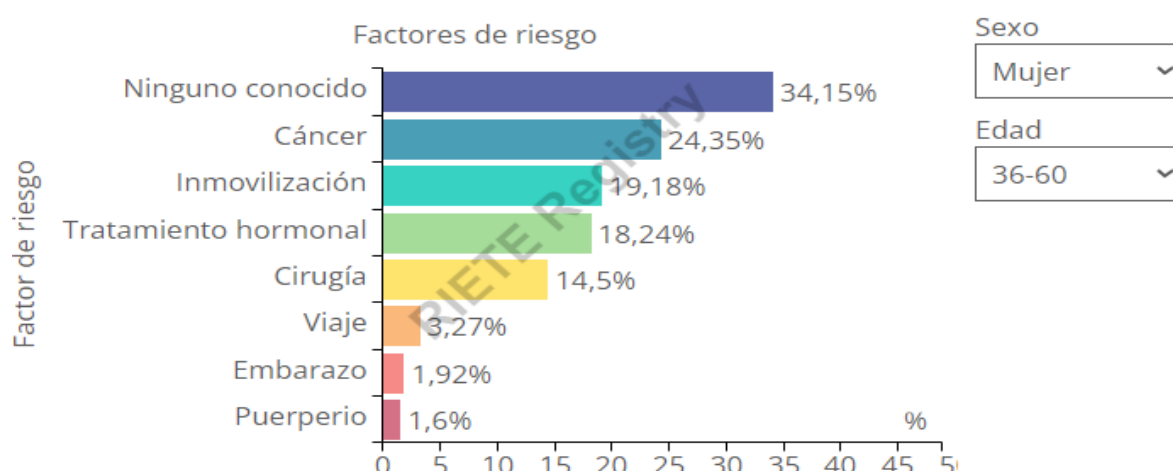


Imagen 4: Incidencia de los factores de riesgo de TVP en mujeres con edades comprendidas entre 36 y 60 años. Fuente: Registro RIETE [Internet]. Madrid: Monreal M. (España). 2001 Mar -. Identificador NCT02832245, Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica; 2024 May 1 [citado 2024 May 21]; Gráficas. Disponible en: www.riete.org.

4.5 FISIOPATOLOGIA

Hace más de 100 años, **Rudolf Virchow** (1821-1902) médico alemán, describió los tres grandes factores que pueden influir en la formación de un trombo y que actualmente siguen vigentes, conformando la llamada Tríada de Virchow: ⁽²⁶⁾

1. Lesión del revestimiento venoso (endotelio).
2. Una tendencia aumentada para la coagulación sanguínea.
3. Estados que disminuyen el flujo sanguíneo.

El endotelio es un tejido dotado de propiedades antitrombóticas, en caso de laceración la sangre entra en contacto con el tejido subyacente, el subendotelio, donde se encuentran proteínas dotadas de capacidades trombogénicas como el colágeno y el factor Von Willebrand. Son varios los factores que pueden causar daño endotelial de manera simultánea: ⁽²⁷⁾

- Estado de inflamación generalizado; HTA y diabetes.
- Cirugías, sobre todo ortopédicas.
- Tabaquismo y consumo de drogas.
- Traumatismos, fracturas y cortes.

La tendencia aumentada a la formación de coágulos sanguíneos se ve favorecida por patologías como: ⁽²⁷⁾

- Tumores, especialmente linfomas, tumores de páncreas, ovarios, cerebro y huesos
- Arterioesclerosis
- Hepatitis
- Infecciones, sobre todo VIH

- Obesidad

A estos últimos se le pueden añadir estados fisiológicos que aceleran la formación de trombos, como son: ^(3,27)

- La vejez, especialmente si coexiste deshidratación.
- Embarazo, concretamente el puerperio.
- Estilo de vida sedentario.

Además, existen ciertos trastornos hereditarios que facilitan la hipercoagulación: Déficit de antitrombina III, déficit de vitamina S y C y el Síndrome nefrótico. También factores iatrogénicos favorecen la formación de coágulos, como las cirugías o ciertos fármacos, entre ellos, los ACOs, los estrógenos, tamoxifeno etc. ^(3,27)

La disminución del flujo sanguíneo es la causa más frecuente de trombosis. Los pacientes encamados que experimentan periodos prolongados de reposo o situaciones similares en las que la se ve disminuida la actividad en las extremidades inferiores, provocan un retraso en el retorno de la sangre al corazón, ya que los músculos de la pantorrilla no se estiran y contraen lo suficiente, lo que es un factor fundamental para la circulación de la sangre desde la periferia del sistema vascular venoso hasta el corazón. Situaciones clínicas como; un ataque cardíaco, un episodio de insuficiencia cardíaca, EPOC, ACV, o el postoperatorio de una cirugía sobre todo de pelvis, cadera o rodilla, pueden hacer que un paciente requiera pasar varios días hospitalizados sin mover suficientemente las EEl, lo que facilitaría la formación de un trombo venoso. También puede verse facilitado por situaciones crónicas como es un estado de paraplejia. En sujetos sanos que permanecen sentados un periodo largo de tiempo (viajes en coche o avión, conociéndose en este último como síndrome de la clase turista), es bastante más raro, pero también puede darse la formación de trombos, aunque generalmente afecta a sujetos con otros factores de riesgo para la trombosis. ^(28,29)

La TVP frecuentemente comienza en las cúspides de las válvulas venosas, la composición de los trombos consta de trombina, fibrina y eritrocitos con una cantidad de plaquetas relativamente escasa. ⁽²⁷⁾

La aparición de un trombo en un miembro superior puede ser debido a un síndrome de vena cava superior previo, a la compresión de la vena subclavia al nivel de la salida torácica o a la existencia de un estado de hipercoagulabilidad previo. La compresión puede deberse a una primera costilla accesorio o a una banda fibrosa (síndrome de salida torácica) o puede ocurrir durante un esfuerzo intenso con los brazos (trombosis por esfuerzo o síndrome de Paget Schroetter), pero es muy raro. ⁽²⁷⁾

4.6 COMPLICACIONES

Diferenciamos entre complicaciones frecuentes y de mayor gravedad, y complicaciones poco comunes y de menor relevancia. ⁽²⁷⁾

1) COMPLICACIONES MAYORES

1.1. INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA (IVC): Cuando el trombo permanece durante un tiempo en las venas profundas, el tejido cicatricial del mismo acaba dañando las válvulas de dichas venas, y por ende acaba deteriorando su normal funcionamiento, que es ayudar al que la sangre retorne hacia el corazón. Con el tiempo en la piel pueden aparecer úlceras o volverse más gruesa y endurecida (lipodermatoesclerosis) (imagen 5) ⁽⁹⁾.



Imagen 5: A la izquierda úlcera venosa activa. A la derecha lipodermatoesclerosis. Fuente: Caballero Escuti G, Ruiz Lascano A, Tabares A. Correlación entre las manifestaciones cutáneas y las alteraciones funcionales en la insuficiencia venosa crónica en las extremidades inferiores. Actas Dermosifiliogr. 2022;113.

1.2. SÍNDROME POSTROMBÓTICO O POSTFLEBÍTICO (SPT/SPF): es la evolución natural de la IVC si no es tratada, y se denomina así cuando dicha insuficiencia inicia a ser sintomática. Se da en un 20-50% de los casos IVC ((28), se puede manifestar como; pesadez en las EEII, dolor, calambres, parestesias y prurito (imagen 6) ⁽²⁵⁾. Los signos que podemos observar objetivamente son; dolor al presionar la pantorrilla, edema pretibial, pigmentación cutánea aumentada, piel endurecida, ectasia venosa y úlceras. Se da con mayor frecuencia en TVP proximal extensa, TVP ipsilateral recurrente y cuando no se administra el tratamiento anticoagulante o cuando se hace de manera ineficaz. ^(30,31)

Número total de pacientes con signos y/o síntomas de síndrome post-trombótico después de una TVP: 924 (57,36%) al año, 954 (59,22%) a los dos años y 919 (57,05%) a los tres años.

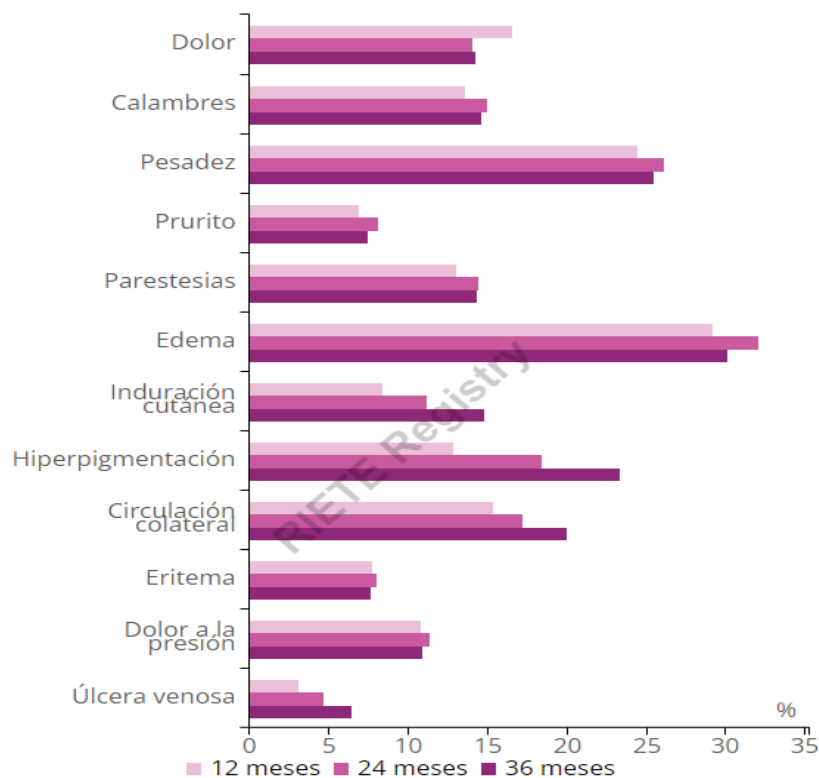


Imagen 6: Número total de pacientes con signos y/o síntomas de síndrome post-trombótico después de una TVP. Fuente: Registro RIETE [Internet]. Madrid: Monreal M. (España). 2001 Mar -. Identificador NCT02832245, Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica; 2024 May 1 [citado 2024 May 21]; Gráficas. Disponible en: www.riete.org.

1.3. EMBOLIA PULMONAR: Una vez establecida si no se trata puede evolucionar a; ataque cardíaco, shock, accidente cerebrovascular e incluso a la muerte.

2) COMPLICACIONES MENORES

2.1. FLEGMASIA DOLENS: coexistencia de edema y dolor severo en la EEII tras una TVP en venas ilíacas y vena cava inferior. Hay dos tipos: ⁽³¹⁻³⁵⁾

2.1.1 FLEGMASIA ALBA DOLENS: complicación rara de la TVP en mujeres embarazadas o que acaban de dar a luz. la extremidad adquiere un color blanco lechoso, de ahí que coloquialmente se le conozca como “pierna de leche” o “pierna blanca”. Su proceso fisiopatológico se desconoce, pero se sabe que el edema aumenta la presión de los tejidos blandos superando a la presión de

perfusión capilar, que si no se trata rápidamente pueden causar isquemia tisular y gangrena venosa. puede progresar a flegmasia cerulea dolens.

2.1.2 FLEGMASIA CERULEA DOLENS: la trombosis venosa ilíaco-femoral masiva provoca una oclusión venosa casi completa; el pie experimenta isquemia, dolor intenso y cianosis. El mecanismo puede implicar una estasis completa del flujo venoso y arterial en el miembro inferior debido al bloqueo del retorno venoso o la presencia de edema masivo que impide el flujo arterial. Puede desarrollarse gangrena venosa.

2.2 INFECCIÓN: rara vez se convierte en coágulos venosos. La tromboflebitis supurada de la vena yugular (síndrome de Lemierre), una infección bacteriana (generalmente anaeróbica) de la vena yugular interna y los tejidos blandos circundantes, puede seguir a la amigdalitis y a menudo se complica con bacteriemia y sepsis. En la tromboflebitis séptica de la pelvis, las trombosis pélvicas se desarrollan después del parto y se infectan, provocando fiebre intermitente. La tromboflebitis supurativa (séptica), una infección bacteriana de una vena periférica superficial comprende la infección y la formación de coágulo y generalmente es causada por un cateterismo venoso. ^(31–35)

4.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En muchos casos la ETEV cursa sin sintomatología, y los signos, si están presentes, pueden ser inespecíficos, variantes en frecuencia y gravedad. La clínica depende de la localización, es decir, de las venas implicadas. ^(36–39)

La TVP proximal suele ser sintomática y supone un riesgo elevado de evolución hacia TEP de importancia clínica. Además, los síntomas pueden presentarse de manera repentina y severa, tales como: ^(36–39)

- Dolor intenso: en la parte superior de la pierna, en la ingle o en la pelvis. puede ser constante y agudo, y empeorar con la actividad.
- Síntomas sistémicos: fiebre, escalofríos y malestar general.
- Signo de Homans: dolor en la pantorrilla que aparece con la extensión pasiva del pie.
- Dilatación de las venas superficiales que se mantiene a pesar de elevar la extremidad a 45°

La TVP distal generalmente cursa de manera asintomática y tiende a resolverse de manera espontánea. De presentar síntomas tienden a ser menos evidentes y graves que en la TVP proximal. ^(36–39)

- Dolor leve o moderado en la pantorrilla, especialmente al caminar, a menudo descrito como una sensación de molestia o pesadez.
- Síntomas locales: Hinchazón(edema) en la pantorrilla, en el área del tobillo en toda la extremidad, enrojecimiento o calor en el área afectada.
- Los síntomas pueden empeorar con la actividad y mejorar con el reposo.

Además, la TVP distal raramente evoluciona a TEP. Lo que sí es común es que se extienda hasta causar una TVP proximal, la cual si constituye el principal factor de riesgo para la afectación pulmonar. ^(36–39)

Entre TVP de MMII y de MMSS las características sintomáticas suelen coincidir. A continuación, se presenta la clínica común con la que típicamente se conoce a esta patología. ^(36–39)

- **Dolor** o sensibilidad a la palpación en el área afectada, incluso en reposo.
- Hinchazón o **edema** en el miembro afectado con fóvea al principio del proceso y duro después.
- Enrojecimiento de la piel sobre la vena afectada.
- Sensación de calor o aumento de temperatura en el área afectada.
- Sensación de pesadez o incomodidad en el miembro afectado.
- Pueden presentarse cambios en la coloración de la piel, como palidez o decoloración azulada (cianosis, eritema).
- borramiento de los relieves y protuberancias óseas y de los pliegues cutáneos.
- Circulación colateral
- Cordón venoso que puede ser palpable de manera ocasional.

4.8 DIAGNÓSTICO

Alcanzar un diagnóstico preciso de TVP es esencial para evitar las posibles complicaciones que pueden surgir tanto a corto como a largo plazo. Un diagnóstico tardío puede aumentar el riesgo de eventos adversos, como embolia pulmonar en el corto plazo y el desarrollo de síndrome postrombótico en el largo plazo. Por lo tanto, una evaluación clínica meticulosa y el uso de pruebas diagnósticas adecuadas son fundamentales para identificar oportunamente la TVP y prevenir sus complicaciones. El diagnóstico se basa en tres pilares, por un lado, la historia clínica y la exploración, el dímero y la confirmación con pruebas de imagen. ^(41–43)

El diagnóstico de TVP empieza en primer lugar con la sospecha diagnóstica, tras la cual debemos realizar una correcta **anamnesis y examen físico** detallados. ^(41–43).

En la exploración física contamos con los siguientes signos que nos hacen sospechar TVP.

- Signo de Homans: el paciente experimenta dolor en la zona de la pantorrilla al realizar una dorsiflexión forzada con la rodilla flexionada 90 grados.
- Signo de Olow: dolor al comprimir los músculos de la pantorrilla contra el plano óseo
- Signo de Prat: se observan tres venas dilatadas (llamadas venas centinelas) en la región pretibial de la pierna afectada. Estas venas mantienen su dilatación incluso cuando la extremidad es elevada a un ángulo de 45 grados.
- Signo de Loewenberg: el umbral del dolor aumenta al comprimir la pantorrilla, se mide con el esfigmomanómetro. Al aplicar presiones de 60 a 150 mmHg el paciente experimenta un dolor intenso.
- Signo de Peabody: Espasmo leve que aparece en los músculos de la pantorrilla al flexionar el pie del miembro afectado con la pierna levantada.

Con los datos obtenidos de la historia clínica y la exploración además de reafirmar nuestra sospecha realizaremos una valoración clínica de la probabilidad de sufrir un evento trombótico. Esta probabilidad se mide mediante una escala que evalúa unos parámetros concretos, recibe el nombre de **Criterios de Wells** (Imagen 7) ⁽⁴⁴⁾. Esta escala clasifica a los pacientes en tres grupos: riesgo bajo (<0 puntos), intermedio (1-2 puntos) o alto (>3 puntos). Una vez clasificado al paciente según su probabilidad, podremos seguir paso a paso el algoritmo diagnóstico (Imagen 8) ⁽⁴⁷⁾. Aunque un paciente presente alta probabilidad de TVP el diagnóstico debe ser confirmado con Prueba objetiva

de imagen, igualmente, a pesar de tener una baja probabilidad de TVP, el diagnóstico debe ser descartado analizando el D dímero. ^(45,46)

Criterios	Puntuación
Cáncer activo (tratamiento quimioterapéutico en los seis meses previos o en tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización con yeso de una extremidad	1
Reposo en cama > 3 días, operación previa mayor de 12 semanas con anestesia general o regional	1
Edema de la extremidad sintomática	1
Presencia de venas superficiales no varicosas	1
Dolor a la presión localizado en la distribución del sistema venoso profundo.	1
Tumefacción en toda la extremidad afectada	1
Aumento del perímetro > 3 cm respecto de la extremidad asintomática, 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial	1
Antecedente de trombosis venosa profunda	1
Diagnóstico alternativo	-2
Interpretación – Probabilidad baja: 0 puntos – Probabilidad moderada: 1-2 puntos – Probabilidad alta: > 3 puntos	

Imagen 7: criterios de Wells1. Fuente: Hanley M, Steigner M, Dill K. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Lower Extremity Deep Vein Thrombosis. J Am Coll Radiol. 2018;15(11): S413-S417. Haga clic aquí para escribir texto.

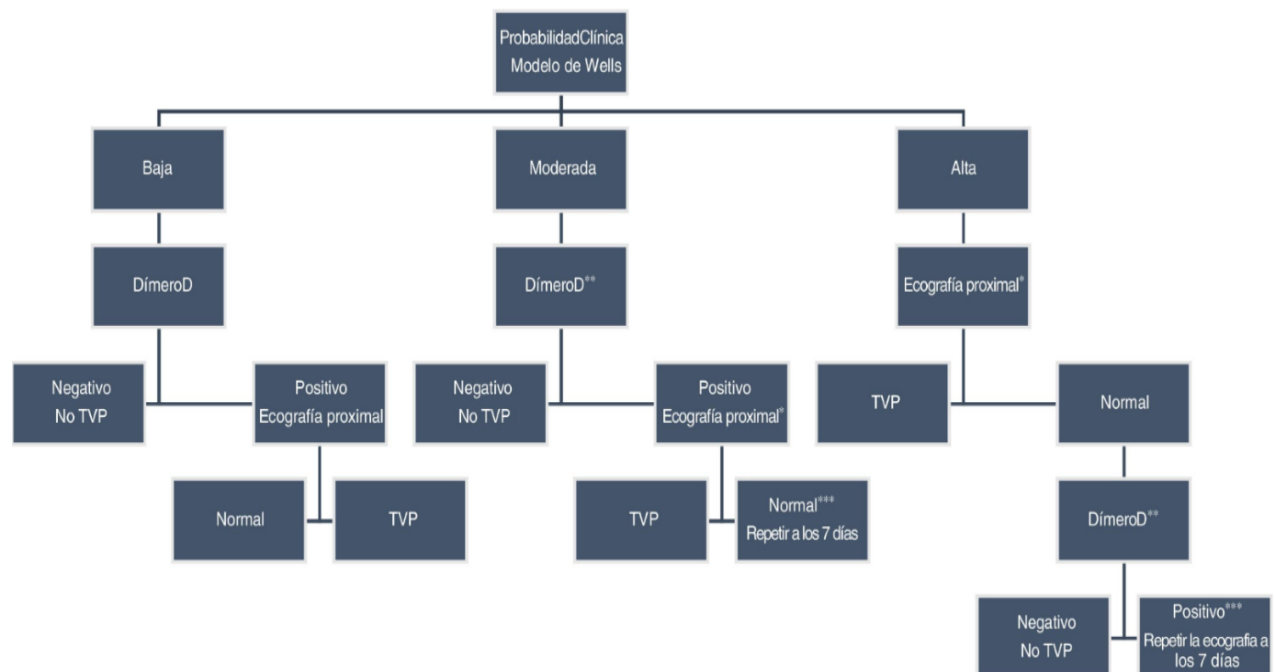


Imagen 8: Algoritmo diagnóstico de TVP según la probabilidad obtenida en la escala de Wells. Fuente: Muñoz Rodríguez F. Diagnóstico de la trombosis venosa profunda. Rev Clin Esp. 2020; 220:41-49.

El dímero D es resultado de la fibrinólisis y sus niveles elevados nos indica presencia reciente de trombo. Es una prueba **sensible pero poco específica** ya que sus niveles pueden elevarse por otras patologías (imagen 9) ⁽⁴⁷⁾. Su importancia radica en su elevado valor predictivo negativo, por lo que es útil para descartar TVP en sujetos con baja probabilidad clínica. La prueba se considera negativa si los niveles de dímero D son inferiores a 500 ng/ml. ⁽⁴⁷⁾

<i>Enfermedades tromboticas arteriales:</i>
Infarto agudo de miocardio
Ictus
Isquemia arterial aguda de las extremidades
Fibrilación auricular rápida
Trombo intracardiaco
<i>Enfermedad tromboembólica venosa:</i>
Trombosis venosa profunda
Embolia pulmonar
<i>Coagulación intravascular diseminada</i>
<i>Embarazo:</i>
Embarazo normal
Preeclampsia y eclampsia
<i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i>
<i>Infección grave o sepsis</i>
<i>Cirugía o traumatismos graves</i>
<i>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica</i>
<i>Enfermedades neoplásicas</i>
<i>Insuficiencia hepática grave</i>
<i>Enfermedades renales:</i>
Enfermedad renal crónica
Insuficiencia renal aguda
Síndrome nefrótico
<i>Alteraciones de la fibrinólisis; uso de fármacos trombolíticos</i>
<i>Episodios vasocclusivos en la anemia de células falciformes</i>

Imagen 9: patologías relacionadas con aumento del Dímero D en plasma sanguíneo. Fuente: Muñoz Rodríguez F. Diagnóstico de la trombosis venosa profunda. Rev Clin Esp. 2020; 220:41-49.

En pacientes con alta probabilidad clínica el diagnóstico se debe confirmar con prueba de imagen, el gold estándar para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda es la **flebografía con contraste**. Pero esta técnica es invasiva, técnico, dependiente y el contraste puede causar efectos secundarios, por lo que hoy en día se utiliza la **ecografía de compresión con estudio de flujo Doppler**. Ya que no es invasiva, es más fácil de realizar y tiene casi la misma precisión para detectar la TVP. ⁽⁴⁸⁾

La prueba es positiva si observamos falta de compresión del segmento venoso explorado, que sería a causa del trombo, el cual también provocaría un flujo venoso alterado detectable por el

estudio Doppler. Tiene una alta sensibilidad (94,2%) y especificidad (93,8%) para diagnosticar la TVP proximal en MMII, sin embargo la sensibilidad desciende al tratarse de venas distales como la femoral o la poplítea, no comprensibles o venas de las EESS. ⁽⁴⁹⁾

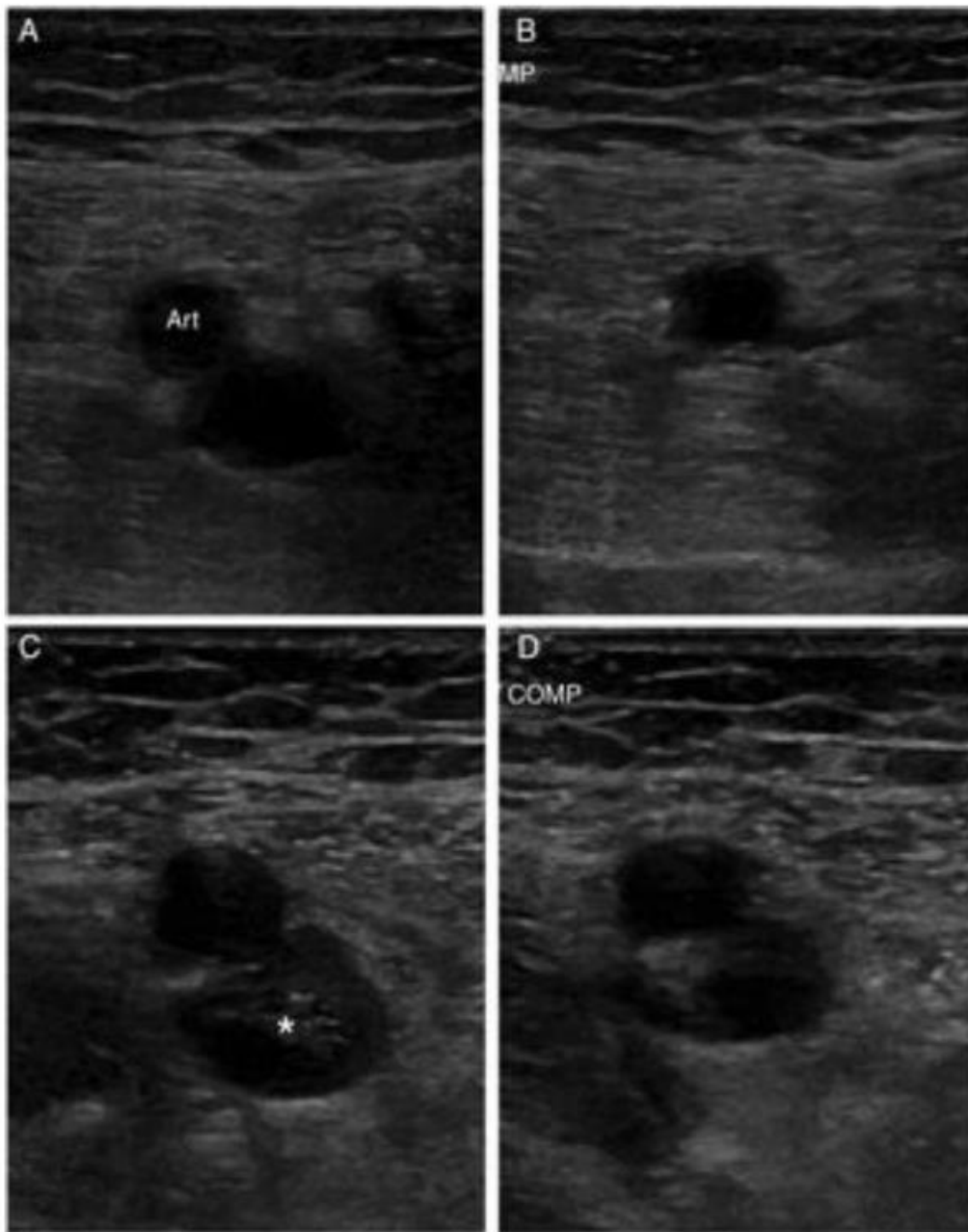


Imagen 10: Exploración ecográfica de la vena femoral. A) Vena sin compresión. B) Vena con compresión, completamente colapsada. D) Vena con material ecogénico en su interior, indicativo de trombosis venosa. C) Falta de compresibilidad. Fuente: Needleman L, Cronan J, Meissner M. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis. Circulation. 2018;137(14):1505-1515. ⁽⁴⁶⁾

En las ocasiones en las que la Ecografía proporciona un resultado normal pero la probabilidad de trombosis venosa profunda es alta, en vez de usar el dímero D como se muestra en el algoritmo, en algunas guías se indica la flebografía con contraste. ⁽⁴⁹⁾

4.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Son varias las patologías que manifiestan una clínica que similar a la de la TVP, algunas son consecuencias directas de esta y otras no, es importante conocerlas y descartarlas antes de realizar el diagnóstico de la trombosis venosa profunda. Un grupo de investigadores españoles realizaron un estudio prospectivo durante dos años en el que se le realizaba una Ecografía Doppler a cada paciente con sospecha de TVP, concluyendo con un total de 43 sujetos con TVP no conformada. En la siguiente tabla se muestran por orden de frecuencia los diagnósticos alternativos resultantes de dicha investigación: ⁽⁴⁰⁾

Diagnóstico Alternativo	Número de Casos	Porcentaje (%)
Celulitis	9	20,9%
Insuficiencia venosa	8	18,6%
Hematoma muscular	7	16,3%
Sin diagnóstico	4	9,3%
Quiste de Baker	3	6,9%
Síndrome postrombótico	3	6,9%
Tromboflebitis superficial	3	6,9%
Infección de prótesis de rodilla	2	4,6%
Insuficiencia cardíaca	1	2,3%
Compresión venosa tumoral	1	2,3%
Total	43	100%

4.10 HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO DE LA ETEV

La mitad de los casos de TVP del miembro inferior acaban desarrollando TEP asintomático, siendo más frecuente y de mayor gravedad cuando la TVP afecta a las venas proximales, conformando un 3% los casos de TVP de MMII que acaban en TEP mortal. En un 70% de los casos de TEP sintomático, existe TVP concomitante, que suele ser extensa y de afectación proximal. Una vez establecida la TEP la patología puede continuar hacia hipertensión pulmonar tromboembólica crónica incluso la muerte. De las TVPs distales, en un 30% de los casos el coágulo se disuelve espontáneamente, en el 45% permanecen localizadas, generalmente sin consecuencias, y en un 25% de los casos el trombo se desplaza hacia territorios vasculares de mayor calibre convirtiéndose en TVP proximales.

Las TVPs proximales que no producen embolismo pulmonar pueden evolucionar hacia la curación, el síndrome postrombótico o hacia la TVP recurrente.

Respecto al riesgo de formación del trombo de manera recidivante, este varía según los tipos de factores de riesgo previos. En aquellos pacientes con factores de riesgo transitorios (cirugía,

fracturas etc.) el riesgo es mucho menor que en aquellos con factores de riesgo que abarcan más tiempo (enfermedades que aumentan la coagulabilidad, cáncer etc.). también padecen riesgo elevado de recaída aquellos con TVP idiopática o con resolución incompleta de una TVP anterior, por la existencia de un trombo residual en este último caso. Hasta ahora hemos hablado de la TVP de MMII, pero es importante recordar que también puede desarrollarse TEP, Aunque su incidencia es mucho menor, cuando la trombosis se da en otras localizaciones como; venas renales, miembros superiores etc. Contamos con algunos procedimientos que nos ayudan a predecir la evolución de las diferentes formas de la enfermedad. Por ejemplo, si tras la administración del tratamiento anticoagulante (warfina) el dímero D se mantiene en niveles normales, podemos concluir que existe un riesgo bajo de recidiva de la TVP, teniendo la misma lectura en el caso de embolia pulmonar. ^(2,18)

En la siguiente imagen (imagen 11) ⁽²⁵⁾ se muestra una gráfica procedente del registro RIETE, actualizada el 1 de mayo de 2024, en la que se muestra los porcentajes de TVP recidivante desde el diagnóstico al día noventa.

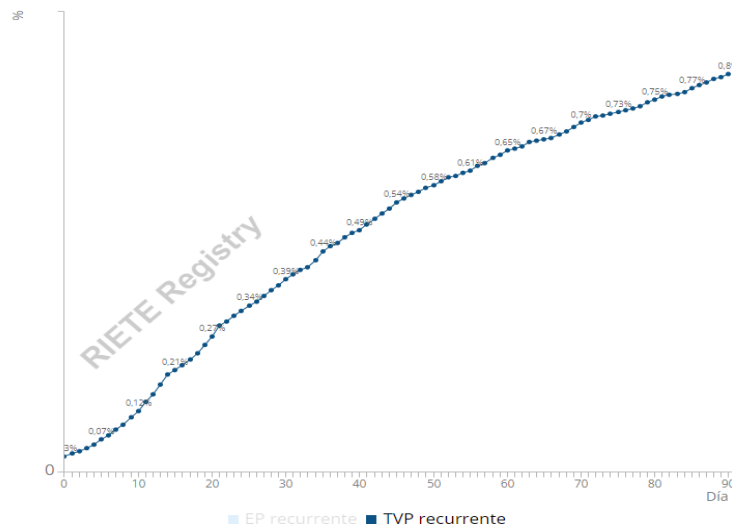


Imagen 11: Recurrencia de la TVP desde el diagnóstico hasta el día noventa. Fuente: Registro RIETE [Internet]. Madrid: Monreal M. (España). 2001 Mar -. Identificador NCT02832245, Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica; 2024 May 1 [citado 2024 May 21]; Gráficas. Disponible en: www.riete.org.

4.11 TRATAMIENTO DE LA TVP

La terapia completa de la ETV y sobre todo de la TVP de MMII se lleva a cabo en la mayoría de los casos en dos pasos, aunque en pacientes con ciertas características se le añade un tercero.

- **3.11.1 Tratamiento de la fase aguda:** el cual debe iniciarse desde el momento que hemos observado la presencia de un trombo, comprende los primeros 5-10 días clásicamente, aunque puede alargarse hasta el día 21 según los fármacos empleados. Principalmente el objetivo en esta primera fase terapéutica es evitar que el coágulo de sangre que se ha formado se desprenda, viaje por el torrente sanguíneo hasta los pulmones y bloquee la circulación a

dicho nivel, originando la llamada embolia pulmonar, secundariamente se busca aliviar los síntomas derivados de la trombosis.

- 3.11.2 Terapia a largo plazo: Su objetivo es completar la disolución del trombo previniendo así la IVC y el SPT. Comienza una vez terminada la primera fase y puede durar entre 3 y 6 meses.
- 3.11.3 Terapia indefinida: Se añade en aquellos pacientes con TVP idiopática o asociada a cáncer, comenzaría una vez acabada la anterior y su objetivo es el de evitar que la TVP recidive, está planteada como una terapia indeterminada, aunque se debe evaluar anualmente el riesgo de hemorragia y recidiva trombótica con el fin de ajustar el tratamiento.

La anticoagulación es el pilar fundamental del tratamiento, acompañada si es posible de una deambulación precoz, ya que puede ayudar a evitar el síndrome posflebítico y no hay evidencias que nos indiquen que aumente el riesgo de que el coagulo se desplace o de embolia pulmonar. En los periodos en los que el paciente debe mantenerse en reposo es aconsejable la elevación de la extremidad afectada, sobre una superficie blanda por ejemplo una almohada, para evitar la compresión venosa. ⁽⁵⁰⁾

Para el control del dolor se acepta usar analgésicos tales como; AINES o aspirinas evitando su uso prolongado (más de 5 días) ya que el efecto antiagregante plaquetario de los mismos aumentaría el riesgo de hemorragia. ⁽⁵⁰⁾

Existen ciertas situaciones en las que se necesitan agregar otros procedimientos al tratamiento anterior o en lugar del tratamiento anterior, tales como; la cirugía, fármacos trombolíticos o la colocación de un filtro en la vena cava inferior. ⁽⁵⁰⁾

A continuación, se exponen los diferentes fármacos y procedimientos terapéuticos que conforman el tratamiento de la TVP.

1) ANTICOAGULANTES

Los anticoagulantes eficaces en la TVP se pueden clasificar en: ^(49,50)

a. INYECTABLES

- Heparinas de bajo peso molecular HBPM (enoxaparina, nadroparina, bemiparina etc.)
- Heparina no fraccionada HNF
- Inhibidores indirectos de la trombina (argatrobán, bivalirudina, desirudina)
- Inhibidores indirectos del factor Xa (fondaparinux)

b. ORALES

- Antagonistas de la vitamina K o dicumarínicos (Acenocumarol y warfina)
- anticoagulantes orales directos ACODs; Inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) y los Inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, endoxaban etc.)

La manera clásica de proceder con el tratamiento anticoagulante ha sido, administrando durante la fase aguda (primeros 5-7 días) heparina por vía parenteral y posteriormente continuar con fármacos orales en la terapia a largo plazo. Existen excepciones a este esquema clásico de la terapia anticoagulante, en el que después de la terapia de inducción con heparina inyectable, en vez de pasar al tratamiento oral, continuamos con HBPM. Esta alternativa de tratamiento se puede plantear en pacientes con TVP extensa en la zona ilioFemoral o en aquellos pacientes que, a la vez de la patología

trombótica, padecen un Cáncer concomitantemente. De igual modo, otra manera de administrar la terapia antitrombótica es desde el inicio con ACODs o Inhibidores indirectos del factor Xa, sin usar las heparinas en la primera fase.

De este modo los anticoagulantes usados en cada fase del tratamiento son; En la fase aguda ACODs, pero solo de rivaroxabán y apixabán, fondaparinux o heparinas inyectables, en el caso de usar estas últimas, aunque se pueden usar las dos, se prefiere de las de bajo peso molecular frente a las no fraccionadas, ya que siendo la eficacia igual o mayor las primeras cuentan con mayor comodidad de uso y son más seguras, pues presentan menos efectos secundarios (menos hemorragias y trombocitopenias). Como tratamiento a largo plazo disponemos de HBPM, dicumarínicos y un espectro más amplio de ACODs. En el caso de los dicumarínicos estos se deben iniciar entre las 24 y 48 horas tras el inicio de la terapia inyectable con heparina. Sin embargo, en los casos en los que usemos ACODs (dabigatran, apixabán etc.) deben iniciarse 24 horas después de terminar la terapia parenteral. Esta diferencia en el protocolo de administración se debe a que el efecto del dicumarínico comienza al 5º día de su administración, mientras que en el caso de los ACODs lo hacen entre las 2 y 3 horas de su toma vía oral. De ahí que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K se superpone al tratamiento con heparina y los ACODs no. Por último, en la terapia indefinida, la única opción parenteral es la HBPM, mientras que por vía oral podemos usar los mismos fármacos que los usados en el tratamiento a largo plazo.

Independientemente del esquema terapéutico que se elija, Si el tratamiento anticoagulante no se administra de manera adecuada en las primeras 24 - 48 horas existirá un riesgo aumentado de recidiva o de embolia pulmonar. Generalmente se administra de manera ambulatoria, salvo que el paciente requiera analgesia parenteral, padezca concomitantemente otras patologías que dificulten su recuperación, o existan factores que dificulten el cumplimiento de la terapia prescrita (limitaciones funcionales, cognitivas etc.).

La posología de cada anticoagulante varía según diversos parámetros, como pueden ser; edad, funcional renal etc.(imagen12) ⁽⁵³⁾

	Dosis habitual	Comentarios	Ajuste de dosis*
HNF	80 UI/kg en bolo+18 UI/kg/hora	-	Ajustar la perfusión intravenosa según los valores de TTPa
HBPM			
Bemiparina	115 UI/kg/d	<50 kg: 5.000 UI/d 50-70 kg: 7.500 UI/d 70-100 kg: 10.000 UI/d 100-120 kg: 12.500 UI/d kg: ajustar a 115 UI/kg/d	
Dalteparina	200 UI/kg/d	En pacientes con cáncer: 200 UI/d durante 28 días+150 UI/d	
Enoxaparina	150 UI/kg/d	1,5 mg/kg/d	Para las HBPM se recomienda ajuste de dosis basado en la determinación de actividad anti-Xa en las siguientes situaciones: - Pesos extremos - Embarazadas - Insuficiencia renal con ClCr <30 mL/min
Nadroparina	171 UI/kg/d	<50 kg: 3.800 UI/12h 50-59 kg: 4.750 UI/12h 60-69 kg: 5.700 UI/12h 70-79 kg: 6.650 UI/12h ≥80 kg: 7.600 UI/12h	
Tinzaparina	175 UI/kg/d	-	- Niños
Fondaparinux	<50 kg: 5 mg/d 50-100 kg: 7,5 mg/d >100 kg: 10 mg/d	-	Si ClCr 30-50 mL/min: considerar 7,5 mg/día tras una primera dosis de 10 mg Contraindicado si ClCr <30 mL/min
Apixabán	10 mg/12h x 7 días+5 mg/12h	En tratamiento extendido: 2,5 o 5 mg/12h	Reducir a 2,5 mg/12h si ClCr 15-30 mL/min o ≥2 criterios siguientes: - Creatinina >1,5 mg/dL - Peso ≤60 kg - Edad ≥80 años No recomendado si ClCr <15 mL/min
Dabigatrán	150 mg/12h	-	Considerar reducir a 110 mg/12h si edad 75-80 años Reducir a 110 mg/12h si edad ≥80 años o tratamiento concomitante con un potente inhibidor de la glicoproteína-P Contraindicado si ClCr <30 mL/min
Edoxabán	60 (30) mg/d	-	Reducir a 30 mg/d si ClCr 15-30 mL/min o peso ≤60 kg. No recomendado si ClCr <15 mL/min
Rivaroxabán	15 mg/12h x 21 días+20 mg/d	En tratamiento extendido: 10 o 20 mg/d	Reducir a 15 mg/d si ClCr 30-50 mL/min No recomendado si ClCr <15 mL/min
Aspirina	100 mg/d	-	-

Imagen 12: Posología de los fármacos utilizados en las diferentes fases del tratamiento de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores. Fuente: Trujillo Santos A. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. Rev Clin Esp. 2020; 220:57-68.

2) FILTRO EN LA VENA CAVA INFERIOR FVCI

Por medio del cateterismo de la vena yugular interna o la femoral se llega hasta la desembocadura distal de las venas renales en la cava inferior, donde se coloca el filtro. Se usa en la primera fase del tratamiento de la ETEV, y su principal indicación es para aquellos pacientes que presentan contraindicaciones al tratamiento anticoagulante o que, a pesar de recibir una terapia anticoagulante adecuada, presentan TVP o embolia recidivante. En estos pacientes se debe considerar seriamente su colocación debido al elevado riesgo de sufrir una embolia pulmonar y al claro beneficio que representa.

Existe otro grupo de sujetos en los que la colocación del filtro podría ser beneficiosa pero no estrictamente necesaria. Estos pacientes pueden estar hemodinámicamente fuera de riesgo sin el filtro, y tienen indicaciones relativas tales como: pacientes con TV y alto riesgo de que surjan contraindicaciones o complicaciones durante el tratamiento anticoagulante, sujetos con TVP extensa y flotante, cumplimiento inadecuado (niveles INR inestable, inadecuada toma de medicación según indicaciones) y TVP en región ilíaca. Los filtros son colocados por radiólogos intervencionistas o cirujanos vasculares y, al principio, eran permanentes, lo que provocaba muchas complicaciones a largo plazo tales como rotura del filtro facilitando la formación de émbolos, desplazamiento del mismo

filtro y formación de venas colaterales, permitiendo al émbolo alcanzar la circulación pulmonar esquivando el filtro.

Un inconveniente del FVCI es que aumenta el riesgo de TVP recidivante, lo que hace que en algunos pacientes haya que proporcionar terapia anticoagulante al mismo tiempo. Además, cuando el filtro cumple su función y frena el coágulo, se pueden producir situaciones patológicas como la congestión venosa bilateral de los miembros inferiores (incluso flegmasia cerúlea dolorosa aguda), isquemia de la mitad inferior del cuerpo o lesión renal aguda. Estas complicaciones a largo plazo fueron demostradas por diversos estudios, entre los cuales destaca el estudio PREPIC, lo que fomentó el desarrollo de filtros recuperables, que pueden dejarse de manera permanente o ser extraídos una vez que el riesgo de EP haya desaparecido, las contraindicaciones para la anticoagulación desaparezcan o se resuelvan. En definitiva, si se puede retirar el FVCI, se debe retirar.⁽⁵²⁾

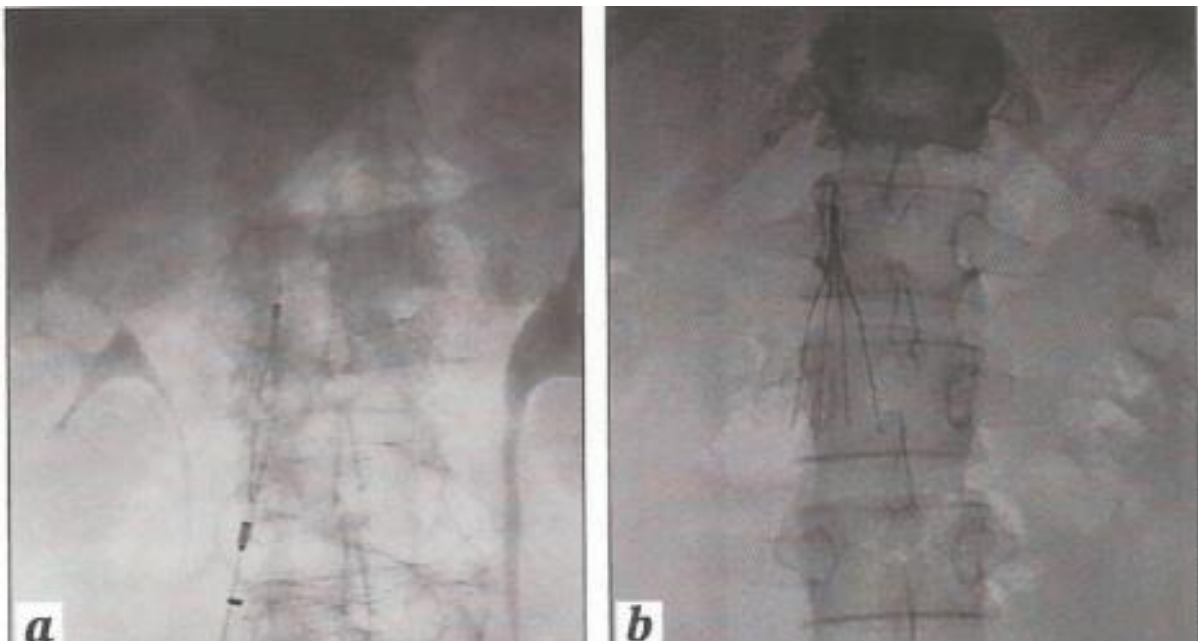


Imagen 13: filtro recuperable de Gunter Tulip. a: entrada por vía femoral derecha. b: entrada por vena yugular. Fuente: Urbano J. Filtros en Vena Cava [Internet]. ResearchGate; 2013 [citado 19 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Jose-Urbano-5/publication/262728302_Filtros_en_Vena_Cava/links/00b7d538a3ea85a20f000000/Filtros-en-Vena-Cava.pdf.

3) FIBRINOLISIS (TROMBOLISIS FARMACOCINETICA)

Consiste en la disolución del trombo mediante fármacos fibrinolíticos tales como; urokinasa, alteplasa, tecneplasa, estreptoquinasa etc. Estos fármacos pueden administrarse por vía sistémica o como terapia dirigida por catéter TDC, dicho catéter se introduce por una vena del miembro inferior y se hace pasar a través de dicha vena con la ayuda de rayos x que guían el procedimiento, cuando la punta del catéter llega al coágulo, se administra el fármaco fibrinolítico, el coágulo se disolverá entre 24 y 48 horas, hecho que será verificado mediante radiografía o ecografía. Estas imágenes también ayudarán a determinar si la pared de la vena está estrechada o dañada, lo que la hace propensa a más

coágulos en el futuro. Si se ha producido este tipo de daño, es posible que se necesite un procedimiento adicional, como una angioplastia con balón o la colocación de un pequeño stent de malla en la vena para evitar que vuelva a coagularse. Como alternativa a la TDC se desarrolló la trombólisis fármaco-mecánica TFM, que disuelve el coagulo en menos tiempo, entre 1 y 3 horas. Esta técnica combina la administración local del fibrinolítico con la maceración y posterior aspiración del trombo. ⁽⁵³⁾

La fibrinólisis es una terapia poco usada debido a la mayor eficacia y menor riesgo de complicaciones hemorrágicas de los anticoagulantes. De hecho, el riesgo hemorrágico con fibrinolíticos es mayor que con el uso de heparina. ⁽⁵³⁾

En pacientes muy concretos pueden ofrecer un beneficio mayor que los anticoagulantes, pero son casos muy definidos, tales como; pacientes con TVP aguda muy proximal (iliofemoral) extensa de menos de 2 semanas de evolución, joven (<60 años), con isquemia del miembro establecida o inminente (p. ej., flegmasia cerúlea dolens) que no responde a la terapia anticoagulante, sin factores de riesgo de sangrado y con una esperanza de vida superior a la de un año. ⁽⁵⁴⁾

En una revisión sistemática con metaanálisis se concluyó que la terapia trombolítica aumenta la permeabilidad de las venas y reduce en un tercio la incidencia de síndrome posttrombótico después de una TVP proximal, como contra partida aumenta el riesgo de hemorragia mayor. El mismo metaanálisis evidencia que la administración sistémica y la terapia dirigida por catéter tienen una eficacia similar. ⁽⁵⁵⁾

El estudio CaVenT ⁽⁵⁶⁾ comparo la eficacia de la fibrinólisis guiada con catéter (con activador del plasminógeno tisular recombinante rtPA) frente a los anticoagulantes, concluyendo que la primera conseguía una permeabilidad mayor de las venas iliofemorales trombosadas, con una incidencia de SPT a 2 años bastante similar y con un riesgo hemorrágico bajo. En otro estudio realizado 5 años más tarde ⁽⁵⁷⁾ demostró que al realizar trombólisis farmacomecánica con rtPA no se obtenían mejores resultados respecto al SPT a los 6-24 meses comparada con el tratamiento clásico de anticoagulación aislada, obteniéndose además un riesgo más elevado de hemorragia grave. El seguimiento de estos pacientes a los 5 años se asoció con una menor incidencia de SPT en los pacientes que habían sido trombolizados, aunque con una incidencia mayor de SPT graves. ^(56,58)

4) TROMBÓLISIS QUIRÚRGICA

Consiste en una operación de cirugía abierta en la que se lleva a cabo la incisión del vaso donde se encuentra el trombo, que posteriormente es extraído. Está indicada cuando el trombo venoso se encuentra en la región ilio-femoral y puede llevarse a cabo tanto en la fase aguda como en la fase indefinida del tratamiento. En el primer caso deben ser pacientes no aptos para la fibrinólisis o que no hayan respondido bien a ella, y en los que además esté en riesgo tanto la vida como la viabilidad el miembro afecto (flegmasia alba o cerúlea dolens). Estos pacientes necesitaran terapia anticoagulante oral indeterminada para mantener un INR de 2,5. Como terapia indefinida, la cirugía se reserva para los casos de TV crónica que además presentan SPT grave. ⁽⁵³⁾

5) TERAPIA COMPRESIVA

En forma de vendajes o medias elásticas, por mucho tiempo se han usado para prevenir la aparición de SPT, pero recientes estudios cuestionan su eficacia para reducir dicha complicación. sin embargo si se cree que son útiles en algunos pacientes durante la fase aguda, mejorando la sintomatología y permitiendo una deambulaci3n precoz. ⁽⁵³⁾

En la siguiente imagen (imagen 14) ⁽⁵³⁾ se muestra de manera resumida los procedimientos y fármacos que podemos usar en cada fase del tratamiento de la TVP en MMII.

	Tratamiento agudo(hasta 5/10 días)	Tratamiento a largo plazo(5/10 días-3/6 meses)	Tratamiento extendido(3/6 meses-indefinido)
Parenteral	HNHFHBPMFondaparinuxTrombólisis	HBPM(Fondaparinux)	(HBPM)
Oral	ApixabánRivaroxabán	ApixabánDabigatránEdoxabánRivaroxabánAntivitamina K	ApixabánDabigatránEdoxabánRivaroxabánAntivitamina K(Aspirina)
Otros	Filtro de vena cava(Trombectomía)Media elástica	Media elástica	Media elásticaCirugía
Opción recomendada (por orden de recomendación)*	1. Apixabán-Rivaroxabán2. HBPM3. Fondaparinux4. HNF	1. Apixabán-Dabigatrán-Edoxabán-Rivaroxabán2. AVK3. HBPM	TVP idiopática:1. Apixabán-Rivaroxabán (valorar reducción de dosis).2. Dabigatrán-Edoxabán3. AVK4. AspirinaTVP asociada a cáncer:1. HBPM1. Apixabán-Edoxabán-Rivaroxabán3. AVK

Imagen 14: Fases del tratamiento de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores y fármacos utilizados. Fuente: Trujillo Santos A. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. Rev Clin Esp. 2020; 220:57-68.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVOS GENERALES

1. Describir las características de la enfermedad tromboembólica venosa y su forma de presentación más frecuente, la trombosis venosa profunda.

5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

2. Describir las características epidemiológicas de la ETEV, incluyendo la TVP y la EP a nivel mundial, europeo, estadounidense y español.
3. Definir la trombosis venosa profunda.
4. Describir los factores de riesgo clásicos de la ETEV, y clasificarlos según sean por causas personales o derivados de procedimientos médicos.
5. Describir el proceso fisiopatológico de la ETEV explicando sus tres puntos fundamentales conocidos como la Triada de Virchow.
6. Describir las complicaciones en las que puedes desembocar una TVP no diagnosticada y tratada a tiempo.
7. Describir las diferencias clínicas entre TVP de MMII proximal y distal, y su forma de presentación, además de su relación con el TEP. También se pretende definir la sintomatología y semiología común entre TVP de MMSS y de MMII.
8. Exponer los posibles diagnósticos que pueden emular la clínica de la TVP.
9. Definir las fases del diagnóstico de TVP además de explicar cada una de ellas con sus respectivos procedimientos, pruebas y criterios diagnósticos.
10. Describir la historia natural de la enfermedad sin la intervención médica pertinente.
11. Describir el pronóstico y la historia natural principalmente de la TVP de miembro inferiores, mencionar ligeramente las de otras localizaciones.
12. Describir las tres etapas del tratamiento del tratamiento antitrombótico y en qué caso se aplica cada uno de ellos. De igual modo numerar los distintos fármacos y procedimientos terapéuticos usados durante la terapia y sus criterios de uso; anticoagulantes, filtro de vena cava inferior, fibrinolíticos, cirugía y medidas compresivas. Así como el orden de preferencia según las actuales guías médicas.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo fin de grado (TFG) se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica con el fin de unificar la información actualizada más relevante sobre la ETEV, su forma de presentación más frecuente la TVP, y, sobre todo, de las estrategias de diagnóstico y tratamiento más recientes y efectivas de la TVP. Es un campo de búsqueda de especial interés en la medicina desde hace décadas, por tanto, la información encontrada es tan amplia que me he visto obligado a excluir determinados artículos, tratando siempre de seleccionar los de mayor relevancia.

La búsqueda de literatura se realizó en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science utilizando una combinación de los siguientes términos de búsqueda: "Enfermedad Tromboembólica Venosa", "trombosis venosa profunda", "diagnóstico", "tratamiento", "anticoagulantes", y "terapia". Estos mismos términos fueron introducidos en inglés e italiano. Las búsquedas incluyeron artículos publicados entre enero de 2000 y abril de 2024, con algunas excepciones, pues ciertos términos no se han modificado desde sus inicios y siguen siendo vigentes hoy en día. respecto al idioma se limitaron las búsquedas a artículos en castellano, inglés e italiano.

Se incluyeron estudios que: Investigaron métodos de diagnóstico de ETV, incluyendo técnicas de imagen y biomarcadores, evaluaron tratamientos para ETV, tales como anticoagulantes, fibrinolíticos y procedimientos quirúrgicos, fueron ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, y revisiones sistemáticas/metaanálisis.

Se excluyeron aquellos: estudios con menos de 50 participantes, artículos de opinión, editoriales, y cartas al editor, estudios no relevantes según el título y el resumen.

Inicialmente, se identificaron 300 artículos. Después de eliminar duplicados y realizar un cribado de títulos y resúmenes, 70 artículos fueron evaluados a texto completo. Finalmente, se incluyeron 58 estudios en la revisión.

Las principales limitaciones incluyen la variabilidad en la calidad de los estudios incluidos, la heterogeneidad en las intervenciones y métodos diagnósticos evaluados, la posible presencia de sesgo de publicación, la imposibilidad de acceso al texto completo de algunas publicaciones y la barrera lingüística, que nos obliga a descartar artículos relevantes cuando el idioma del texto era diferente al inglés castellano o italiano. Además, la inclusión de estudios en varios idiomas podría haber introducido sesgo debido a diferencias en la interpretación de los resultados.

7 CONCLUSIONES

1. La ETEV es una patología frecuente en nuestro medio, siendo la TVP su forma de presentación más habitual, seguida del TEP.
2. Afecta principalmente a MMII de predominio en la zona distal.
3. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son edema, dolor y sensación de calor en la extremidad afectada, Englobando la tríada de Virchow los puntos claves de su fisiopatología; lesión endotelial, estasis venoso y una tendencia aumentada a la coagulación.
4. Es la causa mas frecuente de TEP, además puede producir otras patologías como SPT etc.
5. Los métodos diagnósticos utilizados son; la historia clínica, el dímero D y la prueba de imagen. la ecografía Doppler es la prueba de preferencia por su mayor rentabilidad diagnóstica.
6. El diagnóstico temprano y el tratamiento precoz son fundamentales para reducir el número de recidivas y complicaciones.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Mirpuri-Mirpuri PG, Álvarez-Cordovés MM, Pérez-Monje A. Enfermedad tromboembólica venosa: a propósito de un caso. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2013 Jul;39(5):e15–9.
2. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, et al. Deep vein thrombosis in upper extremities: Clinical characteristics, management strategies and long-term outcomes from the COMMAND VTE Registry. *Thromb Res*. 2019 May; 177:1–9.
3. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7): e334–47.
4. Van Langevelde K SAVPVRJRFCSC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica*. 2013; 98:309–15.
5. Velmahos GC SKTMAH de MMGA et al. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in trauma: are they related? *Arch Surg*. 2009; 144:928–32.
6. Van Gent JM ZAOESSDCSCBJSMSM. Pulmonary embolism without deep venous thrombosis: ¿De novo or missed deep venous thrombosis? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76:1270–4.
- 7.: Pérez González A MSJRGAT venosa esplácnica. Trombosis venosa esplácnica. *Galicla Clin*. 2018;79 (4):120–3.
8. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G -J., Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Jul;14(7):1480–3.
9. Enfermedad Tromboembólica Venosa en España Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España Enfermedad Tromboembólica Venosa en España.
10. Frank B ALLH et al. Rationale and design of three observational, prospective cohort studies including biobanking to evaluate and improve diagnostics, management strategies and risk stratification in venous thromboembolism. the VTEval Project. 2015;
11. HEIT JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005 Aug;3(8):1611–7.
12. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Nov;34(11):2363–71.
13. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality.. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756–64.
14. Heit JA, Melton LJ, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients vs Community Residents. *Mayo Clin Proc*. 2001 Nov;76(11):1102–10.
15. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res*. 2016 Jan; 137:3–10.
16. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10063):3060–73.
17. Mustafá S, Stein P, Patel K, et al. Upper extremity deep venous thrombosis. 2003; 123:1953–6.
18. Douketis JD. Risk of Fatal Pulmonary Embolism in Patients With Treated Venous Thromboembolism. *JAMA*. 1998 Feb 11;279(6):458.

19. Ossés J. M. Trombosis venosa profunda de miembros superiores. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 2014;14(4):418–22.
20. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2009 Jul;7 Suppl 1:301–4.
21. Lee JA, Zierler BK, Zierler RE. The Risk Factors and Clinical Outcomes of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. *Vasc Endovascular Surg*. 2012 Feb 9;46(2):139–44.
22. Saltar a. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. *Intensive Care Medicine*. 2002 Jun;28(1):1–17.
23. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J*. 2007 Sep 1;83(983):575–82.
24. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan; 57:55–64.
25. RIETE Registry. Signs and symptoms post-VTE. 2023.
26. Malone, P. Colm, Agutter, Paul S. The Aetiology Of Deep Venous Thrombosis (Hb). Springer, editor. STERLING HEIGHTS; 2008.
27. Bosch FTM, Nisio M Di, Büller HR, van Es N. Diagnostic and Therapeutic Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. *J Clin Med*. 2020 Jul 1;9(7):2069.
28. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb 1;149(2):315–52.
29. Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, The D, et al. Synteza i aktywność biologiczna nowych analogów tiosemikarbazonowych chelatorów żelaza. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme JMA, Amar IB, Kaplanova A, editors. Uniwersytet śląski [Internet]. 2013 [cited 2024 May 7];7(1):343–54. Available from: <https://desytamara.blogspot.com/2017/11/sistem-pelayanan-perpustakaan-dan-jenis.html>
30. Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR. Predictors of the post-thrombotic syndrome and their effect on the therapeutic management of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016 Oct 1;4(4):531–4.
31. Onuoha CU. Phlegmasia Cerulea Dolens: A Rare Clinical Presentation. *Am J Med*. 2015 Sep;128(9):e27–8.
32. Paquet K, Popov S, Egli H. Richtlinien und Ergebnisse der konsequenten fibrinolytischen Therapie der Phlegmasia caerulea dolens. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1970 Apr 17;95(16):903–4.
33. Chang G, Yeh JJ. Fulminant phlegmasia cerulea dolens with concurrent cholangiocarcinoma and a lupus anticoagulant. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2014 Jul;25(5):507–11.
34. Perkins JMT, Magee TR, Galland RB. Phlegmasia caerulea dolens and venous gangrene. *British Journal of Surgery*. 2005 Dec 6;83(1):19–23.
35. Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR. Predictors of the post-thrombotic syndrome and their effect on the therapeutic management of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016 Oct 1;4(4):531–4.
36. Spandorfer J, Galanis T. Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med*. 2015 May 5;162(9): ITC1–16.
37. Goodacre S. Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008 Sep 2;149(5): ITC3-1.
38. Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of Deep-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2004 Jul 15;351(3):268–77.

39. Tan M, Mol G, Kees van Rooden J, Huisman M. The Diagnostic Management of Recurrent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Apr 30;33(02):151–5.
40. López-Jiménez L, Montero Pérez-Barquero M, Criado-García J, Delgado-Gordillo C, Sánchez-Medina C, Jurado-Porcel A. Análisis de los pacientes ingresados por sospecha de trombosis venosa profunda posteriormente no confirmada. Diagnóstico diferencial de la trombosis venosa profunda. *Angiología*. 2006 Jan;58(2):137–43.
41. Bernardi E, Camporese G. Diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 2018 Mar 1; 163:201–6.
42. Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, Bingham L, Spagou K, Davies AH. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2017 Sep 24;32(8):516–31.
43. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *Can Med Assoc J*. 2006 Oct 24;175(9):1087–92.
44. Chama-Naranjo A, Becerra-Bello J, Valdez Sánchez RA, Huerta-Huerta H. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Revista Mexicana de Angiología*. 2021 Apr 14;49(1).
45. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012 Sep 1;25(3):243–51.
46. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis. *Circulation*. 2018 Apr 3;137(14):1505–15.
47. Muñoz Rodríguez FJ. Diagnóstico de la trombosis venosa profunda. *Rev Clin Esp*. 2020 Nov; 220:41–9.
48. Hanley M, Steigner ML, Ahmed O, Azene EM, Bennett SJ, Chandra A, et al. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Lower Extremity Deep Vein Thrombosis. *Journal of the American College of Radiology*. 2018 Nov;15(11): S413–7.
49. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005 Dec 3;5(1):6.
50. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693–738.
51. Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):416–22.
52. Young T, Sriram KB. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Oct 7;2023(1).
53. Trujillo Santos AJ. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. *Rev Clin Esp*. 2020 Nov; 220:57–68.
54. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315–52.
55. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Nov 10;
56. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Jan;379(9810):31–8.

57. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Dec 7;377(23):2240–52.
58. Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 Feb;3(2):e64–71.