

diagnóstico de la paciente climatérica y que la determinación de sus variaciones se tomará como un efecto a valorar de la terapia hormonal de sustitución, en especial en aquellas mujeres que no presenten sintomatología y en las que la presencia de riesgo de enfermedad cardiovascular sea la única indicación de tratamiento. Es evidente que, antes de ello, se requieren más estudios clínicos que validen las expectativas despertadas por el óxido nítrico en la menopausia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature (Lond)* 1980; 288: 373.
2. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664.
3. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1988; 93: 515.
4. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27.
5. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-1146.
6. Facchinetti F, Gandolfi A, Longo M, Volpe A. Serum nitrites predict the response to prostaglandin-induced delivery at term. *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5: 140-143.
7. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Pre-eclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest* 1998; 101: 464-470.
8. Mendelsohn ME, Karas RH. Estrogens and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 619-626.
9. McCarty MF. Vascular nitric oxide may lessen Alzheimer's risk. *Med Hypotheses* 1998; 51: 465-476.
10. Guetta V, Quyyumi AA, Prasad A, Panza JA, Wacławski W, Cannon RO III. The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 96: 2795-2801.
11. Imthurn B, Rosselli M, Jaeger AW, Keller J, Dubey RK. Differential effects of hormone replacement therapy on endogenous nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 388-394.
12. Leal M, Abellán J, Carbonell LF, Díaz J, García FA, Martínez JM. Influencia de la presencia de sofocos durante la menopausia sobre el metabolismo del óxido nítrico. Efecto del tratamiento hormonal sustitutivo. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 41-45.

Nuevos planteamientos en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores

José A. Páramo

*Servicio de Hematología. Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.*

aaa

La trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), englobados bajo el término de tromboembolismo venoso, representan situaciones clínicas frecuentes que conllevan una elevada morbilidad y una considerable mortalidad si no se diagnostican precozmente y se tratan adecuadamente. La TVP en los miembros inferiores no sólo supone

una complicación en el curso evolutivo de pacientes hospitalizados, sino que también puede afectar a sujetos aparentemente sanos. Los principales problemas clínicos asociados con la TVP son la mortalidad relacionada con el EP, la morbilidad resultante del episodio agudo, el carácter recurrente de la trombosis y el síndrome posttrombótico. La incidencia anual estimada de trombosis venosa en la población general es de 1,6-1,8 por 1.000 habitantes. Entre los factores de riesgo para TVP se incluyen: edad, cirugía, inmovilización, traumatismos, puerperio, parálisis, uso de anticonceptivos orales y síndrome antifosfolípido. Algunos de ellos no solamente predisponen a la trombosis en sujetos sanos, sino que pueden desencadenar episodios agudos en pacientes con estados trombofílicos congénitos, fundamentalmente relacionados con deficiencias de inhibidores de la hemostasia como antitrombina y proteínas C y S o anomalías moleculares de factores de la coagulación, principalmente el factor V (mutación G1691A o factor V Leiden) y la protrombina (mutación G20210 A)¹⁻³.

En los últimos años se han producido importantes avances que han contribuido a mejorar la estrategia en el diagnóstico de TVP en los miembros inferiores. Por una parte, se han establecido modelos clínicos capaces de determinar la probabilidad de desarrollar una TVP. En segundo lugar, se han incorporado nuevas técnicas de imagen menos invasivas que la flebografía, clásicamente considerada como la prueba de referencia en el diagnóstico de la TVP. Finalmente, la cuantificación de los productos de degradación de la fibrina (dímero-D) ha resultado un parámetro analítico altamente sensible y útil en el diagnóstico de exclusión de TVP. La validación de algoritmos diagnósticos basados en métodos no invasivos ha contribuido significativamente a definir la estrategia más adecuada en pacientes con sospecha de TVP⁴⁻⁷.

El diagnóstico clínico de la TVP en las extremidades inferiores se ha considerado poco sensible y de escaso valor por la falta de correlación con los hallazgos flebográficos. Más recientemente, se han desarrollado modelos de probabilidad clínica que ofrecen indudables ventajas ya que permiten establecer una aproximación diagnóstica de TVP con mayor grado de fiabilidad^{8,9}. En concreto, con un sencillo sistema para puntuar la combinación de variables clínicas, antecedentes personales y familiares y la presencia de un diagnóstico alternativo que pudiera explicar los síntomas del paciente, Wells et al han establecido tres categorías clínicas de probabilidad de desarrollar TVP-alta, moderada y baja, de forma que los pacientes con alta probabilidad presentaban un 75% de incidencia de TVP confirmada con un método objetivo, mientras que aquellos con baja probabilidad tienen una incidencia inferior al 5%⁸.

Por lo que respecta al diagnóstico con técnicas de imagen, en la mayoría de los centros la ecografía con compresión venosa en las extremidades inferiores (con o sin incorporación de Doppler color) ha reemplazado a la flebografía como método de elección en pacientes con sospecha de un primer episodio de TVP^{10,11}. Esta técnica, además de la visualización directa del sistema venoso, permite analizar asimismo otras posibles causas de dolor o edema en la extremidad afectada. Reúne, además, las ventajas de no ser invasiva y ser de rápida realización. Un metaanálisis sobre estudios realizados en pacientes con un primer episodio de TVP, utilizando la flebografía como referencia, demostró una alta sensibilidad y especificidad de la ultrasonografía para el diagnóstico de TVP proximal (97%; IC del 95%, 83-100), pero muy inferior cuando se considera la TVP localizada en las venas de la pantorrilla (73%; IC del 95, 54-93), debido al menor calibre y la variedad de localizaciones anatómicas de los vasos en esta región¹². También se ha evaluado la

Correspondencia: Dr. J.A. Páramo.
Servicio de Hematología. Clínica Universitaria.
Apartado 4209. Pamplona. Navarra.
Correo electrónico: japaramo@unav.es

Recibido el 18-11-1999; aceptado para su publicación el 18-12-1999
Med Clin (Barc) 2000; 114: 53-55

ecografía en el diagnóstico de pacientes asintomáticos con alto riesgo de TVP, pero la sensibilidad fue sólo del 62% y no aumentó con la adición del Doppler color¹³. La ultrasonografía ha resultado, asimismo, más sensible y específica que otros métodos no invasivos como la pletismografía^{12,14}. De los diversos marcadores biológicos de trombosis analizados, el más ampliamente estudiado y de mayor utilidad es el dímero-D, que es un producto de degradación de la fibrina polimerizada como consecuencia de la activación del mecanismo fibrinolítico. Se han observado concentraciones elevadas en pacientes con trombosis venosa, pero también en otros problemas no tromboticos como traumatismos, neoplasias o sepsis, por lo que un resultado positivo tendría un valor limitado para establecer el diagnóstico de TVP en pacientes hospitalizados y en aquellos con cáncer debido al elevado número de falsos positivos que pueden observarse. Más interés tiene el valor predictivo negativo de este marcador, que está en buena medida relacionado con la sensibilidad del método empleado; en la actualidad se puede determinar su concentración en plasma con métodos semicuantitativos (basados en técnicas de látex) y cuantitativos (fundamentalmente mediante enzimoimmunoanálisis) con los que la sensibilidad alcanza el 97%, aunque la especificidad no supera el 68%. Diversos estudios prospectivos han demostrado que el valor predictivo negativo de este método puede alcanzar un 99% en pacientes con baja probabilidad de acuerdo con el modelo clínico citado anteriormente¹⁵⁻¹⁸.

A la luz de estos estudios, ¿cuál sería la estrategia para el diagnóstico de un primer episodio de TVP en las extremidades inferiores? La utilización de algoritmos basados en la ultrasonografía combinada con el modelo clínico de probabilidad pretest o la concentración de dímero-D parece la estrategia más adecuada para guiar la decisión terapéutica sin necesidad de recurrir a la flebografía, pudiendo asimismo reemplazar el uso de ecografías seriadas, con el consiguiente beneficio en términos de coste/efectividad¹⁹. Bernardi et al²⁰ realizaron un estudio en 946 pacientes con sospecha de TVP en EEII; la ecografía fue positiva en 260 pacientes (27,5%), por lo que recibieron tratamiento anticoagulante, y negativa en 686, de los que 598 no recibieron anticoagulación por presentar dímero-D negativo. Un paciente de este grupo desarrolló una complicación trombótica tras un período de seguimiento de 3 meses. Este alto valor predictivo negativo fue confirmado en otro estudio que combinó la pletismografía con las concentraciones de dímero-D²¹. En un análisis de los principales estudios utilizando algoritmos diagnósticos no invasivos²², se observó que la proporción de pacientes que requirió un nuevo estudio ultrasonográfico una semana después del diagnóstico inicial se redujo desde un 76% en el estudio basado exclusivamente en la ultrasonografía¹⁰ hasta un 28% cuando se combinó con el modelo clínico de probabilidad pretest⁸, un 9% cuando se combinó con dímero-D utilizando una técnica de látex²⁰ y un 0% cuando se combinó la ultrasonografía con el modelo clínico y el dímero-D mediante técnica inmunológica⁵.

Una de las dificultades en el manejo terapéutico de los pacientes con TVP aguda en los miembros inferiores que acuden a los servicios de urgencia hospitalarios la constituye el hecho de que no siempre se dispone de facilidades para realizar un diagnóstico radiológico objetivo, por lo que el médico se enfrenta al dilema de tratar o no de forma urgente al paciente sobre la base de los síntomas y signos sugestivos de TVP, en espera de la realización de la prueba diagnóstica, sin que existan en la actualidad guías concretas de actuación. En el artículo de Trujillo et al incluido en el presente número²³, se describe la utilidad de la combinación de parámetros clínicos y del dímero-D, cuantificado me-

dianete un método rápido de inmunofiltración, en una serie retrospectiva de 108 pacientes que acuden al servicio de urgencias de un hospital comarcal con el diagnóstico de sospecha clínica de TVP de miembros inferiores a los que se realizó flebografía, siendo positiva en 76 casos (70,4%). La sensibilidad del dímero-D se situó en el 95,8% (se consideró un punto de corte en 0,5 mg/ml) y la especificidad fue del 33,3%. Mediante regresión logística se construyó un modelo con dos variables: dímero-D con punto de corte en 0,5 mg/ml y dolor en territorio del sistema venoso profundo, que ofreció una sensibilidad del 84,7% y una especificidad del 60%, por lo que los autores sugieren que la combinación de variables clínicas y positividad del dímero-D es útil en la aproximación diagnóstica inicial de la TVP de miembros inferiores. Recientemente, Anderson et al²⁴ analizaron la validez del modelo clínico de probabilidad pretest de Wells et al⁸ en un estudio realizado en 344 pacientes que acudieron a un servicio de urgencias con sospecha de TVP, cuya probabilidad fue catalogada en baja, moderada o alta, no realizándose en ningún caso el diagnóstico por imagen en el área de urgencias. De los 301 pacientes en los que se excluyó TVP en la evaluación inicial sólo 2 (0,7%) desarrollaron complicaciones tromboembólicas. Un subgrupo especial de pacientes lo constituirían aquellos con cáncer activo en los que un test negativo para el dímero-D no excluiría la TVP²⁵.

En conclusión, en los últimos años se han producido avances significativos en cuanto a la facilidad y seguridad en el diagnóstico de la TVP, sobre todo mediante el empleo de la ecografía con compresión venosa. La utilización de modelos clínicos permite, además, agrupar a los pacientes con sospecha de TVP en grupos de probabilidad alta, moderada y baja. Una estrategia basada en estos modelos clínicos que evite la necesidad de un diagnóstico radiológico inmediato puede ser de gran utilidad en el área de urgencias. Varios métodos para la determinación del dímero-D han demostrado una alta sensibilidad pero una baja especificidad en el diagnóstico de TVP. Sin embargo, su elevado valor predictivo negativo los convierte en un método especialmente útil en pacientes con baja probabilidad clínica de TVP. La seguridad de tal estrategia requiere, no obstante, confirmación en estudios prospectivos con series amplias, por lo que la combinación y secuencia más apropiada de pruebas no invasivas para el diagnóstico de un primer episodio de TVP precisa aún ser definida. Es necesario, por otra parte, mejorar las estrategias para el diagnóstico de la trombosis recurrente y determinar si los tests diagnósticos no invasivos permiten guiar el tratamiento a largo plazo de los pacientes con TVP.

Por consiguiente, los métodos no invasivos son los de elección para la valoración inicial de la TVP. Desde un punto de vista práctico, el diagnóstico de pacientes con síntomas sugestivos de TVP requiere el empleo de una técnica de ultrasonidos que valore el sistema venoso proximal, mientras que la flebografía quedaría relegada a una minoría de pacientes (menos del 6%). Cuando no es posible disponer de un diagnóstico por imagen y existe alta sospecha de TVP según los modelos clínicos de probabilidad pretest, se puede administrar un bolo de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular hasta la realización de la ecografía venosa²⁶. En pacientes con baja probabilidad clínica y dímero-D negativo no es preciso iniciar anticoagulación de manera inmediata pudiendo retrasarse 12-24 h la realización de los estudios de imagen. El modelo predictivo propuesto por Trujillo et al combinando un valor positivo de dímero-D y la presencia de dolor en el sistema venoso profundo resulta sencillo y rápido, pero requiere estudios prospectivos que establezcan su validez en el diagnóstico de la TVP de extremidades inferiores antes de que pueda generalizarse en la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173.
- Lensing AWA, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 479-485.
- Schafer AI. Venous thrombosis as a chronic disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 955-956.
- Kearon C, Julian MM, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663-677.
- Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, De Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-195.
- Anderson DR, Wells PS. Improvements in the diagnostic approach for patients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1999; 82: 878-886.
- Pini M, Marchini L, Giordano A. Diagnostic strategies in venous thromboembolism. *Haematologica* 1999; 84: 535-540.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray M et al. Value of assessment of pre-test probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-1798.
- Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C et al. A simple clinical model for the diagnosis of deep vein thrombosis combined with impedance plethysmography: potential for an improvement in the diagnostic process. *J Intern Med* 1998; 243: 15-23.
- Cogo A, Lensing AW, Koopman MMW, Piovella F, Siragusa S, Wells PS et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316: 17-20.
- Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, Durica SS, Comp PC, George JN et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1-7.
- Heijboer H, Büller HR, Lensing AW, Turpie AG, Ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993; 329: 1365-1369.
- Lensing AW, Doris CI, McGrath FP, Cogo A, Sabine MJ, Ginsberg J et al. A comparison of compression ultrasound with color Doppler ultrasound for the diagnosis of symptomless postoperative deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 765-768.
- Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C et al. Comparison of the accuracy of impedance plethysmography and compression ultrasonography in outpatients with clinically suspected deep vein thrombosis- a two centre paired designed prospective trial. *Thromb Haemost* 1995; 75: 1423-1427.
- Turkstra F, Van Beek EJ, Ten Cate JW, Büller HR. Reliable rapid test for the exclusion of venous thromboembolism in symptomatic outpatients. *Thromb Haemost* 1996; 76: 9-11.
- Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. A shortcut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med* 1996; 156: 939-946.
- Elias A, Aptel I, Huc B, Chale JJ, Nguyen F, Cambus JP et al. D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays. *Thromb Haemost* 1996; 76: 518-522.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Lewandowski B. The simpliRed D-dimer can reduce the need for diagnostic tests in patients with suspected deep vein thrombosis. *Lancet* 1998; 351: 1405-1406.
- Perrier A, Buswell L, Bounameaux H, Didier D, Morabia A, De Moerloose P et al. Cost-effectiveness of noninvasive diagnostic aids in suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2309-2316.
- Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, Agnelli G, Guazzaloca G, Scannapieco G et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 317: 1037-1040.
- Ginsberg JS, Kearon C, Douketis J, Turpie AG, Brill-Edwards P, Stevens P et al. The use of D-dimer testing and impedance plethysmographic examination in patients with clinical indications of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1077-1081.
- Bounameaux H, Perrier A. Rapid diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients: a comparison between four different diagnostic strategies. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1360-1361.
- Trujillo AJ, García MD, Ríos R, Jiménez A, García JE. Valoración diagnóstica clínica y analítica de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 46-49.
- Anderson DR, Wells PS, Stiell I, Macleod B, Simms M, Gray L et al. Thrombosis in the emergency department. Use of a clinical diagnosis model to safely avoid the need for urgent radiological investigation. *Arch Intern Med* 1999; 159: 477-482.
- Lee AYY, Julian JA, Levine MN, Weitz JI, Kearon C, Wells PS et al. Clinical utility of a rapid whole blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 417-423.
- Páramo JA, Hermida J, Panizo C, Rocha E. Tratamiento anticoagulante del tromboembolismo venoso. En: Espinós D, Díaz-Rubio M, editores. *Clínicas médicas de España*. Vol. 1, N.º 3. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1996; 125-141.