

## **TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.**

A.N. NICOLAIDES y A. ALMAZAN.

**Unidad Académica de Cirugía Vascular y Laboratorio Vascular. St. Mary's Hospital Medical School. Londres (Gran Bretaña).**

### **Introducción.**

El tratamiento de las trombosis venosas profundas tiene cuatro objetivos fundamentales: Prevenir el embolismo pulmonar, limitar el daño venoso local, aliviar los síntomas y prevenir la recidiva (1). Las orientaciones presentadas en este artículo se basan en los resultados de estudios publicados y en nuestra propia experiencia, basada en el tratamiento de varios cientos de enfermos.

No es ocioso repetir que la clave de un correcto tratamiento es primero determinar si el diagnóstico clínico de trombosis venosa es cierto, empleando métodos objetivos de diagnóstico (2), y segundo, la extensión de la trombosis.

### **Tratamiento de la trombosis venosa profunda.**

#### **1. Trombosis de la pantorrilla:**

Los trombos limitados a la pantorrilla son responsables solamente de embolismos pulmonares pequeños y subclínicos, nunca de los mayores y clínicamente detectables (3). Sin embargo, las secuelas posttrombóticas son serias (4). Por tanto, en las trombosis extensas de la pantorrilla es deseable el tratamiento anticoagulante (heparina intravenosa continua por 48 horas, seguido de anticoagulantes orales), ya que se ha demostrado que si la vena poplítea no se ve afectada y su válvula permanece intacta no se producirá un miembro postflebítico con síndrome de hipertensión venosa.

Los trombos pequeños (menores de 10 cm.) limitados a las venas tibiales o musculares de la pantorrilla tienden a lisarse de forma espontánea, en particular en pacientes que pueden deambular normalmente, llevan medias elásticas y a los que se prohíbe mantener la piernas en posición de pendiente e inmóvil. En estos enfermos puede evitarse la anticoagulación, pero, puesto que el 20 % de los trombos de la pantorrilla se extienden proximalmente (5), ello sólo es factible sin peligro si realizamos el «test» del Fibrinógeno-I 125. Cualquier extensión proximal del trombo incorporará fibrinógeno como fibrina radiactiva y podrá ser detectada.

Los pacientes con trombos pequeños limitados a la pantorrilla, pero que no pueden deambular por cualquier causa, deben ser tratados con anticoagulación convencional, ya que el riesgo de extensión proximal en estos pacientes es muy alto.

## **II. Trombosis proximales a la pantorrilla:**

Cuando la trombosis afecta ya a la vena poplítea u otras más proximales aumenta el riesgo de embolismo pulmonar importante y graves secuelas posttrombóticas. Si están afectadas las venas de la pelvis la incidencia de embolismo pulmonar es del 50% (5) y urge el tratamiento de estos enfermos. En el tratamiento de las trombosis proximales pueden considerarse la trombectomía, la terapia trombolítica y los anticoagulantes.

### **Trombectomía.**

Desde los años «30» se ha aconsejado la trombectomía con mayor o menor énfasis. Los mejores resultados se obtienen si se practica dentro de los tres días desde el comienzo, ya que es muy difícil limpiar completamente la vena si el trombo es más antiguo. A pesar de una técnica meticulosa y cuidadoso tratamiento postoperatorio, el porcentaje de recidivas es muy alto (6). En algunos estudios, flebogafías repetidas han demostrado que se produce, a pesar de todo, retrombosis precoz, con posterior recanalización y destrucción vascular en la mayoría de los pacientes (7).

La trombectomía, por tanto, no parece ni reducir la morbilidad precoz ni prevenir la lesión valvular y las secuelas posttrombóticas. De aquí que no sea aceptada en general más que en caso de gangrena venosa inminente o establecida. La mayor parte de los pacientes con Flegmasía Cerúlea Dolens responden al tratamiento conservador (fibrinolítico y anticoagulante), supuesto que el miembro no se encuentre a tan gran tensión que el aporte arterial esté comprometido (1).

La trombectomía debe ir seguida, en todo caso, por heparinoterapia durante varios días y anticoagulantes orales por varios meses.

### **Fibrinólisis.**

La Urokinasa y la Estreptokinasa estimulan la actividad fibrinolítica naturalmente existente en la sangre, convirtiendo el plasminógeno circulante en plasmina, que es la sustancia activa que lisa el trombo. La lisis completa puede precisar fibrinólisis sistémica durante varios días.

La Estreptokinasa es la droga de elección, debido al coste prohibitivo de la Urokinasa. Los resultados de algunos estudios controladores mediante flebogafías repetidas han demostrado que los trombos hasta de tres días de antigüedad se lisan parcial o totalmente en dos tercios de los pacientes, siempre que se instaure tratamiento durante tres a cinco días (7). Hay que recordar que en ciertos estudios controlados se observó que con tratamiento anticoagulante estandar (8) únicamente en el 20% de los pacientes se lisaban los trombos.

La complicación más común de la terapia con Estreptokinasa es la hemorragia; su incidencia varía de un 15 a un 40% según las diferentes series (9). Cuando hay hemorragia, normalmente ocurre en lugares de punción arterial o venosa previa, o en heridas operatorias de menos de ocho días de antigüedad. En algunos pacientes se producen hemorragias importantes sin causa aparente. Otras complicaciones pueden ser fiebre alta y escalofríos, reacciones anafilácticas y episodios de embolismo (10).

La evidencia actual sugiere que la terapia trombolítica produce una rápida limpieza de las venas con indemnidad valvular en los pacientes con trombosis venosa profunda reciente. Sin embargo, se precisaa más estudios para confirmar los efectos terapéuticos y definir exactamente el papel de la trombólisis en el tratamiento de la trombosis venosa.

Podemos afirmar, no obstante, que dada la alta incidencia de complicaciones la terapia trombolítica debe reservarse para pacientes jóvenes con trombosis venosa profunda proximal, de menos de tres días de historia (1). Está contraindicada en pacientes con antecedentes de asma bronquial, diátesis alérgica o sensibilización por previa administración de la droga, heridas de menos de diez días de antigüedad, hipertensión (diastólica de más de 100 mm. Hg.) y en pacientes con diátesis hemorrágicas o historia de ulcus péptico (1, 8-11). Por supuesto, la terapia trombolítica debe ir seguida de anticoagulación estandard para prevenir retrombosis.

### **Anticoagulación.**

Casi inmediatamente después de su descubrimiento se supo que la heparina era efectiva en el tratamiento de las trombosis venosas. Su efecto benéfico no siempre va acompañado de la desaparición del trombo, según ha podido observarse mediante flebografías (8).

La heparina puede administrarse de varias formas. Las inyecciones intravenosas intermitentes producen niveles sanguíneos que fluctúan desde peligrosamente altos a inferiores al margen terapéutico (12). La administración intravenosa continua mantiene unos niveles más estables, aunque quizás el riesgo de hemorragia sea mayor (13). Las inyecciones subcutáneas es el método de elección en los pacientes no hospitalizados. Produce niveles de heparina muy estables pero tiene el inconveniente de que su neutralización mediante protamina es más difícil.

La dosis de heparina para alcanzar un nivel terapéutico adecuado depende del peso del enfermo y de la cantidad de substancias antiheparina circulantes, extremadamente variables. Generalmente se requieren de 30.000 a 60.000 unidades de heparina intravenosa en 24 horas para prolongar el tiempo de coagulación de dos a tres veces el normal, nivel que es efectivo y sin riesgos. Es necesario un «test» simple y rápido como éste u otro para monitorizar la terapia, ya que la sensibilidad de los diferentes individuos a la heparina es variable (14,15). Es más efectivo y menos peligroso comenzar con una dosis alta y luego reducirla, que a la inversa (13). En efecto, una heparinización efectiva durante las primeras horas, detiene el proceso trombótico y elimina el peligro de recidivas tromboembólicas (16).

No se ha establecido la duración óptima de la anticoagulación con heparina, pero desde luego un período de 48 horas es el mínimo, siempre que se hayan iniciado concomitantemente los anticoagulantes orales. Nuestra opinión es, sin embargo, que estas 48 horas pueden ser adecuadas para un trombosis venosa distal a la pantorrilla, pero en trombosis más proximales se requiere administración de heparina por 8 o 10 días antes de iniciar anticoagulación oral. Tras este periodo, la mayor parte de los trombos se encuentran firmemente adheridos a la pared venosa (1)).

## Interrupción venosa.

**Homans** introdujo el concepto de interrupción de la vena femoral superficial como profilaxis de embolismo pulmonar. Sin embargo, se vio más tarde, que esta práctica conllevaba una alta mortalidad precisamente por embolismo pulmonar originando en el segmento iliofemoral (18). Hoy se acepta la interrupción de la vena cava como más efectiva, ya que controlada la mayor fuente de embolismos.

En pacientes con trombosis proximales a la rodilla, la interrupción cava está indicada cuando los anticoagulantes están contraindicados o han fallado en la prevención de los embolismos. Debe recordarse a este respecto que la mortalidad operatoria por embolismo pulmonar u otras complicaciones tras interrupción cava es varias veces más alta que la derivada de hemorragia o embolismo durante el tratamiento anticoagulante. La elección, pues debe ser tomada con cuidado y tras consideración seria de todos los factores.

Se dice que ha ocurrido fallo de los anticoagulantes cuando se han producido uno o más embolismos pulmonares confirmados por gammagrafía pulmonar, durante **adecuada** heparinización administrada por vía endovenosa continua. Cuando la heparinización no es correcta o el paciente se encuentra tomando anticoagulantes orales, está indicado un curso de heparinoterapia en forma correcta y bien controlada antes de considerar la interrupción cava.

Los anticoagulantes están contraindicados en cualquiera de las siguientes condiciones: hemorragia activa antes o durante la anticoagulación; presencia de un defecto hemostático; cuando es inaceptable el menor hematoma (p. ej. en operaciones del sistema nervioso central); cuando se precisa urgentemente cirugía mayor de gran disección; y cuando el riesgo de hemorragia por una lesión coexistente, como úlcera péptica, cáncer gástrico extenso o colitis ulcerosa, es alto.

El mejor acceso a la vena cava inferior es a través de una incisión transversa derecha a nivel del ombligo. Para interrupción de la cava se emplean diversas técnicas entre las que se incluyen: ligaduras, aplastamiento de la cava hasta una luz de 3 mm. mediante pinza de acero inoxidable o de Teflon; ligadura temporal por catgut; plicatura mediante múltiples puntos; pinza dentada o grapadora mecánica. Recientemente, los sistemas de «paraguas» intracavitarios se emplean extensamente, introducidos bajo anestesia local a través de la vena yugular interna (19).

## Anticoagulantes orales.

La warfarina sódica, la fenindiona y los dicumarínicos son los anticoagulantes orales más populares, puesto que son útiles tanto para una terapia corta como de larga duración. Los anglosajones prefieren la warfarina, por su menor tasa de reacciones tóxicas de sensibilidad. Sin embargo, los dicumarínicos (extensamente empleados en España) son igualmente fiables y efectivos (20-21).

La duración de la anticoagulación oral es discutida. En general se recomienda que en los pacientes con trombosis proximales a la rodilla, se mantengan los anticoagulantes por seis meses. En pacientes con embolismo pulmonar importante, la terapia debe mantenerse de seis meses a un año; y en aquellos con hipertensión pulmonar de origen tromboembólico, de por vida.

Es preciso un control de laboratorio durante la anticoagulación oral (20-22). El

«test» más empleado en la mayoría de los laboratorios es el Tiempo de Protrombina de Quick. Con este «test» el tiempo de protombina del paciente se compara con un control normal, y la anticoagulación tenderá a mantener un efecto dentro de ciertos límites. El margen terapéutico que es efectivo contra la trombosis venosa al mismo tiempo que sin riesgo de hemorragia debe ser definido independientemente para cada laboratorio. En los últimos años, se han realizado grandes esfuerzos para estandarizar los reactivos y técnicas del tiempo de Quick, que han dado como resultado el que en Gran Bretaña se disponga en todos los laboratorios del mismo tipo de tromboplastina. Desgraciadamente, no se ha llegado a un acuerdo internacional al respecto (22). Empleando la Tromboplastina Británica standard el margen terapéutico del tiempo de protrombina se encuentra entre 1,8 y tres veces el valor del control normal.

Como se sabe, algunas drogas están contraindicadas durante la anticoagulación oral, por que potencien o antagonicen su efecto. Desde luego, deben retirarse los anticonceptivos de toda paciente con trombosis. Los casos de resistencia a la anticoagulación oral son raros y es señal de que debe cambiarse a otro anticoagulante de diferente grupo químico. Las contraindicaciones a este tipo de anticoagulación son las mismas que para la heparina; sin embargo, contraindicaciones adicionales son, por ejemplo, no disponer de facilidades adecuadas de laboratorio, hipertensión, anemia importante, insuficiencia hepática, embarazo, lactancia o insuficiente cooperación por parte del paciente. La edad, por sí misma, no supone contraindicación formal (21).

### **Medidas adicionales durante la anticoagulación.**

Otras medidas «de soporte» consisten en reposo en cama con las piernas elevadas durante los primeros días de la anticoagulación. Esto contribuye a reducir el edema y, teóricamente, previene el desplazamiento de trombos que no están firmemente adheridos a la pared venosa y puedan originar embolismos pulmonares. El paciente puede seguir necesitando analgésicos; y no deben negársele, siempre de acuerdo con la interacción de drogas, que debe ser conocida.

### **RESUMEN**

En el tratamiento de la trombosis venosa profunda las consideraciones más importantes son las de prevenir el embolismo pulmonar, minimizar el daño venoso local, aliviar los síntomas y prevenir la recidiva. La clave de un correcto tratamiento es determinar, primero, si el diagnóstico clínico de trombosis venosa profunda es cierto, empleando métodos objetivos de diagnóstico y, segundo, la extensión de tal trombosis. Los autores discuten las ventajas y desventajas de las diversas opciones terapéuticas.

### **AUTHORS'S SUMMARY**

In the management of deep venous thrombosis, the primary considerations are to prevent pulmonary embolism, minimise local venous damage, relieve symptoms and prevent recurrence. The key to treatment is to determine, first, that the clinical diagnosis of thrombosis is correct using objective diagnostic tests; and, second, the extent of the thrombosis. The authors discuss the advantages of the various therapeutic options.

### BIBLIOGRAFIA

1. NICOLAIDES, A.N. y LEWIS, J.D.: The management of Deep Vein Thrombosis. En: NICOLAIDES, A.N., editor: «Thromboembolism», MTP Co. Ltd., Lancaster, England, 1975, p. 269.
2. FLANIGAN, D.P.; GOODREAU, J.J.; BURHAM, S.J.; BERGAN, J.J. y YAO, J.S.T.: Vascular laboratory diagnosis of clinically suspected acute deep vein thrombosis. «Lancet», 2: 331 1978.
3. BROWSE, N.L.; CLEMENSON, G. y GROFT, D.N.: Fibrinogen-detectable thrombosis in the legs and pulmonary embolism. «Br. Med. J.», 1: 603, 1974.
4. BROWSE, N.L. y CLEMENSON, G.: Sequelas of an 125 I-fibrinogen detected thrombus. «Br. Med. J.», 2: 468, 1974.
5. KAKKAR, V.V.; HOWE, C.T.; FLANC, C. and CLARKE, M.B.: Natural history of postoperative deep vein thrombosis. «Lancet», 2: 230, 1969.
6. MAVOR, G.E.; DHALL, D.P.; DAWSON, A.A.; DUTHIS, J.S.; WALKER, M.G.; MAHAFFY, R.G. y ALLARDYCS, A.: Streptokinase therapy and deep vein thrombosis. «Br. J. Surg.», 60: 468, 1973.
7. DIAZ, C. y LE VEEN, H.H.: Enzymatic clot lysis in the treatment of venous and arterial occlusive disease. «Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica», (Suppl. 47), 179, 1971.
8. KAKKAR, V.V.; FLANC, C.; HOWE, C.T.; O SHEA, M. y FLUTE, P.T.: Treatment of deep vein thrombosis. A trial of heparin, streptokinase and Arvin. «Br. Med. J.», 1: 806, 1969.
9. HIRSH, J.; GENTON, E. y HULL, R.: Thrombolytic drugs. En: Mismos autores, editores: «Venous Thromboembolism», Grune and Stratton, Inc., N. York, 1981, pp. 198.
10. UROKINASE-STREPTOKINASE EMBOLISM TRIAL: Phase 2, results. A cooperative study. «JAMA», 229: 1.606, 1974.
11. MARDER, V.J.: The role of thrombolytic therapy in venous thrombosis and pulmonary embolism. En: Joist, J.H. y Sherman, L.A., editores: «Venous and Arterial Thrombosis», Grune and Stratton, Inc., N. York, 1979, pp. 191.
12. HIRSH, J.; GENTON, E. y HULL, R.: Heparin. En: Mismos autores, editores: «Venous Thromboembolism», Grune and Stratton Inc., N. York, 1981, pp. 155.
13. SALZMAN, E.W.; DEYKIN, D.; SHAPIRO, R.M. y ROSEMBERG, R.: Management of heparin therapy. Controlled prospective trial. «N. Engl. J. Med.», 292: 1.046, 1975.
14. ALMAZAN, A.; LOZANO, F.; RAMOS, M. y GOMEZ ALONSO, A.: Control and management of heparin therapy in venous thromboembolism. «Vas. Surg.», 17: 1, 1983.
15. LOZANO, F.; ALMAZAN, A.; RAMOS, M.; DEL VILLAR, J.L. y GOMEZ ALONSO, A.: Heparinoterapia continua en la trombosis venosa profunda y su control con los tiempos de Howel y de Trombina. «Angiología», 33: 273, 1981.
16. KERNOLAN, R.J. y TODD, C.: Heparin therapy in thromboembolic disease. «Lancet», 1: 621, 1966.
17. WESSLER, S.; FREIMAN, D.G.; BALLON, J.D.; KATZ, J.H.; WOLFF, R. y WOLFF, E.: Experimental pulmonary embolism with serum-induced thrombi. «Amer. J. Pathol.», 38, 1961.
18. MOZES, M.; AGAR, R.; BOGOKOWSKY, H. y AGMON, M.: Vein ligation in the treatment of pulmonary embolism. «Surgery», 55: 621, 1964.
19. MOBIN-UDDIN, K.; UTLEY, J.R. y BRIANT, L.R.: The inferior vena cava umbrella filter. «Prog. Cardiovasc. Dis.», 17: 391, 1975.
20. ALMAZAN, A.; LOZANO, F.; RAMOS, M.; RODRIGUEZ, J.M.; GARCIA, J. y GOMEZ ALONSO, A.: Les anticoagulants oraux dans le traitement prolongé des thromboses veineuses profondes. «Angéiologie», 34: 141, 1982.
21. ALMAZAN, A.; GOMEZ ALONSO, A.; GARCIA, A.; RAMOS, M. y DEL VILLAR, J.L.: Tratamiento farmacológico de la trombosis venosa profunda en el anciano. «Angiología», 32: 118, 1980.
22. JOIST, J.H.: Laboratory control, prevention and management of complications of anticoagulant therapy. En: Joist, J.H. y Sherman, L.A. (Editores). «Venous and Arterial Thrombosis», Grune and Stratton, Inc., N. York y London, 1978, p. 133.