

# Fiabilidad de los tests diagnósticos no invasivos en la recurrencia de la trombosis venosa profunda

J.M. Fontcuberta-García<sup>a</sup>, I. Leal<sup>a</sup>, A. Flores-Herrero<sup>a</sup>, A. Orgaz Pérez-Grueso<sup>a</sup>, M. Bermúdez<sup>b</sup>, J.M. Benito<sup>b</sup>, M. Doblas-Domínguez<sup>a</sup>

## FIABILIDAD DE LOS TESTS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS EN LA RECURRENCIA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

**Resumen.** Introducción. Los síntomas y signos clínicos de la trombosis venosa profunda recurrente (TVPR) pueden ser muy anodinos, confundiéndose con la sintomatología producida por un síndrome postrombótico. Los errores diagnósticos tienen gran trascendencia, ya que los falsos positivos suponen realizar un tratamiento posiblemente indefinido con anticoagulantes, y los falsos negativos exponen al paciente a nuevos episodios de TVPR y/o a un embolismo pulmonar. Desarrollo. En esta revisión se discutirán los mecanismos fisiopatológicos de la TVPR y se realizará una valoración de los diferentes tests diagnósticos y su fiabilidad. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 155-72]

**Palabras clave.** Doppler. Flebografía. Síndrome postflebitico. Tromboflebitis. Trombosis venosa. Ultrasonografía.

## Introducción

El diagnóstico de la trombosis venosa profunda recurrente (TVPR) es todavía un problema difícil de resolver y supone un importante reto para el clínico. Los síntomas y signos clínicos de la TVPR pueden simular a aquellos producidos por una trombosis venosa profunda (TVP) aguda o, por el contrario, pueden ser muy anodinos, confundiéndose con la sintomatología producida por un síndrome postrombótico (SPT). De hecho, durante el primer año después de una TVP inicial pueden existir episodios sugestivos de TVPR en 1/3 de los pacientes, a pesar de un correcto tratamiento anticoagulante [1]; tan

sólo un 20-30% de esos episodios serán auténticas TVPR. En un 30-50% de pacientes la causa de la sintomatología se deberá a exacerbaciones de la sintomatología habitual de un SPT. En el resto de los pacientes se presentarán otras enfermedades que simulan una TVP, como la existencia de un quiste de Baker, hematomas musculares, artralgias, etc. [2]. Debido a esta dificultad para elaborar un diagnóstico clínico adecuado, es esencial realizar alguna prueba diagnóstica que nos permita confirmar la sospecha clínica de TVPR. Los tests diagnósticos son necesarios debido a que 2/3 de los pacientes con sospecha clínica de TVPR no presentarán un cuadro agudo [3]. Sin embargo, en el momento actual, todas las pruebas diagnósticas tienen importantes limitaciones en pacientes con TVPR.

En esta revisión se discutirán los mecanismos fisiopatológicos de la TVPR, y se realizará una valoración de los diferentes tests diagnósticos y su fiabilidad. Por último, consideraremos los últimos avances diagnósticos en esta materia.

Aceptado tras revisión externa: 02.03.07.

<sup>a</sup>Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. <sup>b</sup>Laboratorio Vascular. Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España.

Correspondencia: Dr. Juan Fontcuberta. Gran Vía de San Francisco, 8, esc. A, 1.<sup>o</sup> izq. E-28005 Madrid. E-mail: juanfontcuberta@telefonica.net

© 2007, ANGIOLOGÍA

## Definición de la trombosis venosa profunda recurrente

Los eventos trombóticos que ocurren después de una TVP inicial pueden ser de tres tipos:

- Extensión del trombo a una zona de la extremidad inicialmente no afectada.
- Propagación del trombo a nuevos segmentos en la extremidad ipsilateral.
- Retrombosis de un segmento parcialmente ocluido o recanalizado.

No se sabe bien si estos sucesos tienen diversos mecanismos fisiopatológicos, aunque las diferencias existentes en el momento en que suceden estos eventos trombóticos, sugieren que se tratan de fenómenos distintos [4].

La propagación a segmentos ipsilaterales tiende a ocurrir en los primeros 40 días después de una TVP inicial. Esto sugiere la persistencia de un estímulo trombótico similar al que causó la TVP inicial. Por el contrario, el desarrollo de trombosis venosas en la extremidad contralateral y la retrombosis ocurren algo más tarde. Anatómicamente, la retrombosis sucede en extremidades con una afectación más extensa, mientras que la propagación tiende a ocurrir en segmentos inicialmente menos afectados.

Dentro del concepto de retrombosis existe cierto grado de confusión y habitualmente se incluyen todos los eventos trombóticos que suceden tras un primer episodio de TVP.

## Importancia del problema de la trombosis venosa profunda recurrente

Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la TVPR es más frecuente de lo que en un principio se pensaba. Después de una media de seguimiento de aproximadamente ocho años en pacientes con un primer episodio de TVP, una tercera

parte de éstos desarrollará una nueva complicación trombótica venosa [5].

La aparición de un tromboembolismo venoso recurrente (TEVR) es importante debido a que, cuando aparece en los tres primeros meses tras iniciar un tratamiento anticoagulante, es fatal en el 9-26% de los casos [6]. Además, la TVPR que ocurre en la misma extremidad se asocia a un riesgo seis veces mayor de desarrollar un SPT, probablemente debido a un daño mayor de las válvulas venosas, o a una mayor obstrucción al flujo venoso [7]. Otro aspecto importante diagnóstico son las consecuencias que tiene un error diagnóstico. Un falso positivo de TVPR supone realizar un tratamiento posiblemente indefinido con anticoagulantes, con el potencial riesgo de sangrado que ello supone [5,8,9]. Un falso negativo expone al paciente a nuevos episodios de TVPR y/o a un embolismo pulmonar fatal.

También es importante detectar la presencia de una TVPR, ya que permitirá conocer cuáles son los principales factores de riesgo asociados a este evento, de modo que podamos seleccionar aquellos pacientes en los que no es adecuado el tratamiento ambulatorio. El registro RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica Venosa en España) [10] demostró mediante un análisis multivariado un aumento de eventos adversos en los primeros 15 días de tratamiento (TVPR, embolismo pulmonar, sangrado y muerte) en aquellos pacientes con TVP bilateral, insuficiencia renal, peso inferior a 70 kg, inmovilidad reciente, insuficiencia cardíaca crónica y cáncer. Una simple puntuación basada en estas variables permitiría seleccionar más adecuadamente aquellos pacientes que pueden ser tratados con seguridad de modo ambulatorio.

## Fisiopatología de la trombosis venosa profunda recurrente

Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos que

**Tabla I.** Mecanismos fisiopatológicos asociados con riesgo aumentado de TVPR.

Deficiencias hereditarias
Antitrombina III
Proteína C
Proteína S
Resistencia a la proteína C activada
Cáncer
Trombosis venosa profunda recurrente previa
Calidad de la terapia anticoagulante
Heparina
Tiempo medio para alcanzar niveles terapéuticos
Duración
Tipo
Anticoagulantes orales
Duración

se han asociado con un riesgo aumentado de TVPR (Tabla I).

Las deficiencias hereditarias de los inhibidores del sistema de coagulación pueden provocar un estado protrombótico. Entre los factores de riesgo hereditarios para el tromboembolismo venoso (TEV) se encuentran la deficiencia de antitrombina, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, el factor V de Leiden (FVR506Q), el factor II (20210A) y la disfibrinogenemia.

Entre los factores de riesgo hereditarios/adquiridos se encuentran la hiperhomocisteinemia y los niveles elevados de fibrinógeno y de los factores II, VIII, IX y XI. La trombofilia más frecuente es la existencia del factor V de Leiden (Tabla II).

Los pacientes que deberían estudiarse para descartar la existencia de trombofilias son: jóvenes con

**Tabla II.** Prevalencia de trombofilias en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) idiopática y en la población normal.

	TVP idiopática (%)	Población normal (%)
Antitrombina III	3	0,2
Proteína C	2	0,3-0,4
Proteína S	2	0,7
Factor V de Leiden	20-40	3-7
Factor II 20210A	6-8	2-6
Factor VIII > 250	15-25	5-11
Antifosfolípido Ab	10-15	2
Homocisteinemia	10	3-10
Cualquier trombofilia	68-100	16-37

TEV, historia familiar, TEV idiopática o TEVR, localización en lugares poco habituales, trombosis arterial y venosa. En un estudio prospectivo de Christiansen et al [11], se estudiaron de forma prospectiva 474 pacientes consecutivos con un primer episodio de TEV, el 67% con algún tipo de trombofilia y con un seguimiento medio de 7,3 años. La tasa de recurrencia anual fue del  $25,9 \times 1.000$ . La incidencia fue mayor en los primeros dos años. Sin embargo, esta incidencia fue menor de lo que en un principio se pensaba.

De Stefano et al [12] determinaron que los pacientes con un déficit hereditario de antitrombina C, proteína C o proteína S tenían un moderado incremento del riesgo de 1,5 veces de padecer una TEVR, en particular los pacientes sintomáticos con déficit de antitrombina III, en los que aumenta el riesgo a 1,9.

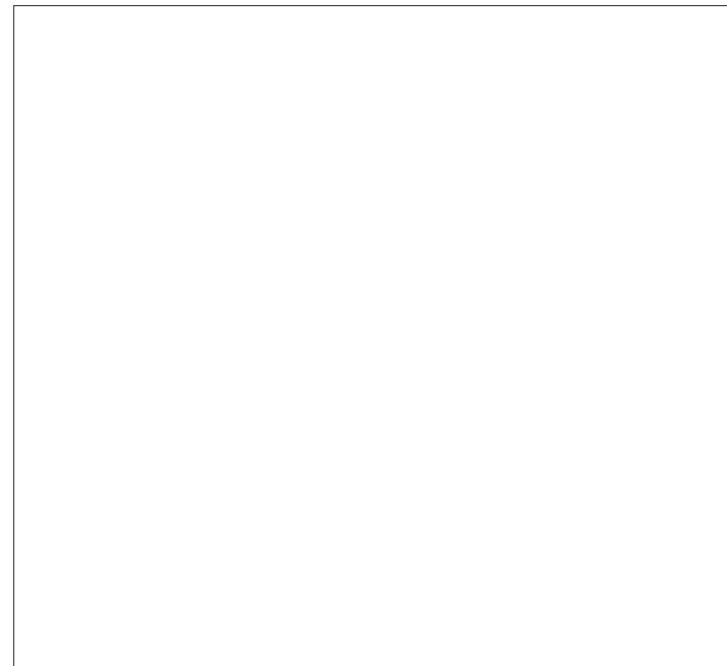
La presencia de anticuerpos antifosfolípido también se asocia a un riesgo elevado de recurrencia de TEV [13-18].

El cáncer también provoca liberación de sustancias que inducen un estado de hipercoagulabilidad.

La incidencia de TVPR durante el primer año tras el diagnóstico de un cáncer varía en 1-11% [19]. Esta incidencia aumentada de TVPR en pacientes oncológicos ha sido demostrada también por Prandoni et al [20] en un estudio de 842 pacientes, donde la incidencia acumulada de TEVR en pacientes oncológicos fue del 20,7% –intervalo de confianza al 95% (IC 95%): 15,6-25,8%–, mientras que en no oncológicos fue del 6,8% (IC 95%: 3,9-9,7%). Asimismo, la incidencia acumulada a los 12 meses de hemorragia mayor fue del 12,4% (IC 95%: 6,5-18,2%) en pacientes con cáncer y de 4,9% (IC 95%: 2,5-7,4%) en pacientes sin cáncer (Fig. 1).

Los pacientes con más de un episodio de TVP tienen también una mayor frecuencia de TVPR. Tras presentar una TVPR, los pacientes tienen un riesgo cuatro veces mayor de presentar una nueva TVP, y además tienen mayor riesgo de presentar un tromboembolismo pulmonar (TEP) fatal [3]. Prandoni ya demostró que la TVP residual debería considerarse como un importante factor de riesgo independiente para el TEVR [21]. La incidencia de TVPR, además, disminuye con el paso del tiempo [7,22], del mismo modo que la cantidad de trombo residual disminuye a través del tiempo en pacientes con una TVP proximal.

Respecto al tratamiento con anticoagulantes, se ha demostrado que la administración de niveles subterapéuticos de heparina en las primeras 48 horas aumenta el riesgo de recurrencias [23]. Asimismo, el tipo de heparina también parece ser importante y estudios tras la administración de heparinas de bajo peso molecular sugieren que hay una disminución de un 50% en la incidencia de TVPR, cuando se comparan con una heparina sódica estándar [24,25]. El tratamiento a largo plazo, ya sea con cumarinas o con dosis ajustadas de heparina, es necesario para preve-



**Figura 1.** Incidencia acumulada de tromboembolismo venoso recurrente durante el tratamiento con anticoagulación en pacientes con y sin cáncer.

nir las recurrencias [26,27]. La duración de esta profilaxis secundaria es determinante para prevenir el riesgo de TVPR, pero la duración óptima del tratamiento anticoagulante oral todavía se discute, y varía entre 6 semanas y 12 meses.

#### Distribución de la trombosis venosa profunda recurrente

Fink et al analizaron, mediante un estudio retrospectivo [28], la diferente distribución de la TVP según se tratara de un primer episodio o de una recurrencia. En una serie de 864 pacientes, la incidencia de TVP proximal fue significativamente mayor en pacientes con TVPR que en pacientes con un primer episodio de TVP (Tabla III).

De 233 pacientes con una TVPR, 210 (90%) tenían una TVP proximal, comparada con sólo el 79% de pacientes con un primer episodio de TVP. A la inversa sucedía con la incidencia de TVP distal. La inci-

**Tabla III.** Incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal en pacientes con una primera TVP y una TVP recurrente (TVPR).

	TVP inicial (n = 631)	TVP recurrente (n = 233)	Total (n = 864)	p
Localización del trombo				
TVP proximal	504 (79%)	210 (90%)	714 (83%)	< 0,001
TVP distal	127 (21%)	23 (10%)	150 (17%)	< 0,001
Embolismo pulmonar				
Incidencia	324 (51%)	120 (52%)	444 (52%)	< 0,05
Sintomático	86 (27%)	32 (27%)	118 (27%)	< 0,05

**Tabla IV.** Trombosis venosa profunda (TVP) recurrente según el sector venoso afectado.

	TVP poplítea (n = 543)	TVP femoral (n = 645)	TVP iliofemoral (n = 51)
TVP	18	21	5
Embolismo pulmonar	5	11	1
TVP y embolismo pulmonar	0	2	0

**Tabla V.** Factores asociados a la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente.

	Odds ratio (IC 95%)	p
TVP iliofemoral	2,4 (1,0-6,0)	0,05
TVP femoral	0,9 (0,6-2,0)	0,72
TVP poplítea	0,8 (0,5-1,5)	0,63
Cáncer	2,8 (1,6-4,6)	< 0,1
Inmovilidad reciente	1,5 (0,7-3,1)	0,28
Tromboembolismo venoso	0,4 (0,2-1,0)	0,05

dencia de TEP, sin embargo, fue similar en ambas poblaciones.

También se ha podido comprobar que los pacientes con una TVP iliofemoral extensa y bien an-

ticoagulados tienen el doble de riesgo de desarrollar un TEP que los pacientes sin afectación iliaca [29]. En una serie de 1.149 pacientes con un TEV, la tasa de recurrencia en pacientes con una TVP poplítea fue del 5,1% (23 de 243), en la TVP femoral fue del 5,3% (32 de 453), y en pacientes con una TVP iliofemoral fue mayor, del 11,8% (6 de 51) (Tabla IV).

Dos factores clínicos se asociaron con un riesgo aumentado de enfermedad recurrente: la TVP iliofemoral (*odds ratio* = 2,4; IC 95%: 1,0-6,0) y el cáncer (*odds ratio* = 2,6; IC 95%: 1,5-4,4) (Tabla V).

#### Requerimientos de los tests diagnósticos de trombosis venosa profunda recurrente

La precisión diagnóstica depende de que existan criterios objetivos que permitan la interpretación de los resultados de un test. Por ello, es esencial calcular la variabilidad intra e interobservador. Además, la realización del test debe estandarizarse y se ha de evaluar en un amplio espectro de pacientes consecutivos, junto con un método de referencia o patrón oro.

Los resultados obtenidos se compararán de forma ciega con los resultados del método de referencia, para determinar los cuatro índices de fiabilidad del test, que son la sensibilidad, la especificidad, el valor pronóstico positivo (VPP) y valor pronóstico negativo (VPN).

Una vez que los criterios de normalidad y anor-

malidad se han definido correctamente y se ha comprobado que la precisión del test es alta, se puede pasar a una tercera fase, aquella donde se determina su utilidad clínica. En esta fase se requiere una validación prospectiva de una gran cohorte de pacientes consecutivos, para determinar si las decisiones respecto al tratamiento anticoagulante pueden basarse en los resultados del test. Ello implica la retirada de la anticoagulación si se demuestra ausencia de TVPR en el test, con un posterior seguimiento que compruebe que esta decisión es segura [1].

Dentro de los tests disponibles para el diagnóstico de una TVPR tenemos los denominados tests invasivos –flebografía ascendente, flebografías selectivas y cavografía– y los tests no invasivos, constituidos por tests de imagen –gammagrafía con fibrinógeno-I<sup>125</sup>, eco-Doppler, angiotomografía computarizada (angio-TC), angi resonancia magnética (angio-RM)–, tests funcionales (pletismografía de impedancia) y análisis de marcadores biológicos (dímero D). Hay que recordar, no obstante, que el término, referido a un test no invasivo, no significa que no esté exento de complicaciones (radiación de la angio-CT o del fibrinógeno-I<sup>125</sup>). Todos los tests tienen limitaciones potenciales para el diagnóstico de una TVPR, ya que hay muchas circunstancias donde no es fácil distinguir entre un trombo venoso agudo y uno crónico.

Actualmente se ha convertido en un dogma realizar un test de imagen en todos aquellos pacientes con sospecha clínica de TVP, y el test de elección ha sido el ED. Debido a la alta especificidad de este test, un resultado positivo en la maniobra de compresión ha resultado ser lo suficientemente pronóstico como para que se inicie el tratamiento anticoagulante [30-32]. La excepción la constituyen precisamente aquellos pacientes con una historia previa de TVP.

### **Flebografía en la TVPR**

La flebografía se viene considerando tradicionalmente como el patrón oro del resto de las exploraciones. El criterio flebográfico más preciso de TVP es la

**Tabla VI.** Consideraciones importantes acerca de los tests de imagen.

Invasividad
Administración de contraste
Radiación
Coste
Tasa de fracasos
Dependencia del explorador
Capacidad de repetición
Sensibilidad y especificidad
Variabilidad interobservador e intraobservador
Puntos ciegos
Disponibilidad
Complicaciones
Enfermedad recurrente

existencia de un defecto intraluminal que permanece constante en su localización y tamaño en al menos dos proyecciones diferentes [33]. Sin embargo, la interpretación de una segunda flebografía con un antecedente de TVP suele ser difícil, debido a los cambios anatómicos que se producen en el sistema venoso, irregularidades resultantes del proceso de transformación fibrosa del trombo. De hecho, no existe ningún estudio que haya evaluado sólo la flebografía en pacientes con una TVPR. En un estudio prospectivo realizado por Hull et al [3] se estudiaron 270 pacientes con sospecha de TVPR en combinación con otros métodos no invasivos. En un 33% de los pacientes la flebografía no fue capaz de discriminar entre TVP aguda y TVP antigua.

Esta limitación de la flebografía supone un importante problema para la evaluación del resto de tests, ya que no contamos con un patrón oro completamente fiable. En la tabla VI observamos algunos de

los aspectos más importantes a tener en cuenta cuando consideramos un test de imagen. La flebografía es una prueba invasiva y requiere la canulación de una vena dorsal del pie e introducción de 50-150 mL de contraste iodado. Esta canulación puede fracasar hasta en un 12-14% de los pacientes con las piernas hinchadas o edematosas. También puede existir un defecto de imagen debido a que la distribución del contraste se realiza, sobre todo, por el sistema venoso superficial [34,35].

La variabilidad interobservador también es muy alta a la hora de interpretar las flebografías, con valores  $\kappa$  de 0,53-0,90 [36,37]. Más de un 24% de estudios pueden ser inadecuados en el sector pélvico debido a que la columna de contraste puede encontrarse ya diluida a este nivel [38]. Además, las venas gastrocnemias no se llenan en más del 75% de los casos, especialmente si se utiliza un torniquete en el tobillo [39].

### **Pletismografía de impedancia**

El principal problema de esta técnica es que sólo es capaz de detectar trombos proximales. Requiere, además de un estudio basal previo, tras una primera TVP, que valore la tasa de normalización y posteriormente estudios seriados en todos los pacientes. Tampoco se ha confirmado su validez clínica en grandes series prospectivas [40].

### **Uso combinado de la pletismografía de impedancia y fibrinógeno-I<sup>125</sup>**

La combinación en su empleo se basa en el hecho de que la pletismografía puede detectar un trombo obstructivo proximal, mientras que la gammagrafía puede registrar la presencia de trombos pequeños y más distales. Es una prueba muy específica, y permite retirar con seguridad la anticoagulación en aquellos pacientes con un test normal [3].

Sin embargo, la prueba es complicada, y utiliza marcadores radiactivos. Existe también un potencial peligro de transmisión de enfermedades víricas asociado a la inyección de fibrinógeno.

### **Imagen venosa mediante tomografía computarizada marcada con antagonistas plaquetarios del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa**

Es una técnica prometedora, pero tiene importantes limitaciones debido a la gran variabilidad interobservador [41]. Es un test escasamente disponible, salvo en centros académicos.

### **Dímero D**

El dímero D es un producto de degradación de los polímeros de fibrina que forman parte del coágulo sanguíneo. Sus niveles están típicamente elevados en pacientes con un TEV agudo. Pero también pueden estar aumentados en otros procesos, como el postoperatorio de una cirugía, traumatismo, cáncer, hemorragia o sepsis. También pueden aparecer aumentados con la edad y algunos proponen no utilizarlo en mayores de 80 años [42-44]. Los análisis de dímero D son, en general, marcadores sensibles, pero no específicos de TEV. Existen determinaciones de dímero D cualitativas y cuantitativas. Los tests cualitativos se interpretan visualmente como positivos o negativos. Tienen la ventaja sobre los cuantitativos de que son fáciles de realizar, son rápidos y baratos. En general, las sensibilidades y especificidades de estos análisis están en el intervalo del 90 y 70%, respectivamente [45,46].

Debido a las limitaciones que existen para el diagnóstico de la TVPR con los tests disponibles, se ha puesto de nuevo el interés en la utilización del dímero D como test de exclusión.

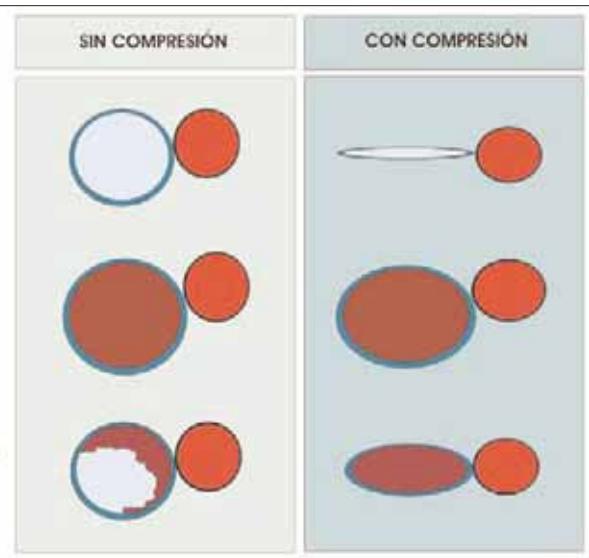
Existen varias cuestiones importantes respecto a la utilización del dímero D en el diagnóstico de la TVPR. ¿Cuánto tiempo permanece elevado el valor del dímero D después de un primer episodio de TVP? Sie et al [47] demostraron que el valor del dímero D regresaba a la normalidad a los tres meses de un episodio de TVP inicial. D'Angelo et al establecieron el límite en un menor espacio de tiempo [48].

El dímero D ha demostrado su utilidad como test de exclusión en pacientes que se presentan con un primer episodio de TVP [49-51]. Rathbun et al [52] estudiaron la seguridad de retirar la medición anticoagulante en ausencia de un dímero D positivo. Para ello, emplearon el STA-Liatest D-di (Diagnostica Stago, Asnieres-sur-Seine, France, y Parsippany, New Jersey). Este test ha demostrado una sensibilidad del 96-100% en pacientes con sospecha de un primer episodio de TVP o TEP sintomático [53,54]. Tras estudiar 300 sospechas de TVP de modo consecutivo, el dímero D resultó negativo en 134 pacientes (45%) y en este grupo no se administraron anticoagulantes. A los tres meses de seguimiento, tan sólo un paciente en la cohorte de pacientes con dímero D negativo presentó TEV confirmado (0,75%; IC 95%: 0,02-4,09%).

### Eco-Doppler

Muchos estudios han demostrado la validez de los ultrasonidos en el diagnóstico de la TVP. Un metaanálisis reveló una sensibilidad global del 89% para un primer episodio de TVP, correspondiente a una sensibilidad del 97% (96-98%) en segmentos proximales y del 73% (54-93%) en segmentos distales [55]. La técnica de compresión es muy simple, rápida y repetible. Realizada por técnicos bien entrenados alcanza una variabilidad interobservador muy alta ( $\kappa = 0,9$ ) [56]. Sin embargo,  $\kappa$  disminuye al 0,6 cuando se trata de sectores distales, venas soleogemelares aisladas [57]. Una gran ventaja del eco-Doppler sobre la flebografía convencional es que puede identificar otras causas de dolor y edema en la extremidad.

Debido a esta especificidad tan alta del test, una compresión positiva resulta lo suficientemente pronóstica en la mayoría de los pacientes, como para que se inicie el tratamiento anticoagulante. El criterio más preciso para el diagnóstico de TVP y TVPR es la ausencia de compresibilidad de la vena [58]. Pero en el caso de una TVPR, este criterio sólo es aplicable si existe un eco-Doppler previo que demuestre una normalización completa de la vena tras un primer episodio de TVP. En dos estudios prospectivos se demostró que la tasa de normalización eco-gráfica tras un primer episodio de TVP es tan sólo del 55% a los 12 meses [59,60].



**Figura 2.** Respuesta de la vena a la compresión, según se trate de una vena sin trombosis venosa profunda (TVP), con TVP o TVP parcial.

El principal problema, por tanto, del eco-Doppler en el diagnóstico de la TVPR son los resultados falsos positivos. Las características que definen el trombo agudo son la ausencia de ecogenicidad, su carácter oclusivo y su extensión en continuidad. Por ello, ante la presencia de un trombo ecogénico, no oclusivo o discontinuo, debemos sospechar una TVP crónica. Cuando estas características están mezcladas, el diagnóstico carece de fiabilidad.

Para intentar solucionar este problema, se ha desarrollado un nuevo método de medición cuantitativa, consistente en medir el diámetro transverso de la vena, durante una máxima compresión en varios puntos fijos a lo largo de la extremidad (Fig. 2). Estas mediciones se repiten cada tres meses tras un primer

episodio de TVP para obtener unos resultados basales. Un incremento de diámetro durante el seguimiento es indicativo de la existencia de una TVPR [1].

En un estudio realizado sobre 37 pacientes, la variabilidad intraobservador a la hora de medir este diámetro fue menor de 1 mm. La variabilidad interobservador fue de 1 mm en 32 pacientes, 2 mm en tres y 4 mm en dos [61]. Basándose en estos parámetros, parece apropiado diferenciar tres posibles resultados de un test de compresión cuantitativo ultrasongráfico (CUS):

- *Normalidad:* si existe un diámetro estable o incluso disminuido con respecto a exploraciones previas.
- *Dudoso diagnóstico de TVPR:* si existen cambios de diámetro entre 1 y 4 mm. En estos casos, es preferible repetir el test después de unos días.
- *Diagnóstico de TVPR:* incrementos de diámetro mayores de 4 mm con respecto a una exploración previa.

Prandoni et al publicaron en el año 1993 [62] un método simple para la detección de TVPR. Prandoni también consideró la existencia o no de trombo residual [21] estudiando únicamente dos puntos mediante el CUS en la vena femoral común, a la altura de la unión safenofemoral y en la vena poplítea en el segmento medio de la fosa poplítea. El diámetro de la vena se midió en una proyección transversa expresado en milímetros. Las venas se consideraron recanalizadas en las siguientes circunstancias:

- En caso de que el diámetro de la vena fuera < 2 mm en una determinación simple.
- En caso de que el diámetro de la vena fuera < 3 mm en dos determinaciones consecutivas.

Mediante este modo de exploración se demostró, sobre una población de 313 pacientes con TVP, la existencia de una tasa de normalización acumulada del 19,5% al mes, 38,8% a los 6 meses, 58,1% a los 12 meses, 69,3% a los 24 meses, y 73,8% a los 33 me-

ses. Durante el seguimiento, 110 pacientes se presentaron con sospecha de TVPR, y tan sólo se confirmó en 58 pacientes.

La exploración únicamente de dos puntos de la extremidad fue descrita por Cogo et al en el año 1998 [63], demostrando su seguridad y eficacia. Este estudio evaluó los riesgos de retirar la anticoagulación en pacientes con sospecha clínica de TVP y ausencia de signos patológicos en el CUS realizado exclusivamente en dos puntos. La técnica de compresión se realizó femoral y poplíteamente con extensión a la trifurcación de las venas soleogemelares, sin estudiar específicamente las venas soleogemelares aisladas. De una serie de 1.702 pacientes, únicamente se produjeron complicaciones tromboembólicas en un paciente durante el examen seriado a la semana, y en ocho pacientes a los seis meses de seguimiento, resultando una tasa acumulada de eventos tromboembólicos del 0,7% (IC 95%: 0,3-1,2%).

Aunque el eco-Doppler es muy fiable en la detección de TVP en las extremidades, existen dificultades para determinar la edad del trombo. Diferentes parámetros del eco-Doppler se han puesto de manifiesto para intentar precisar la edad del trombo, como el tamaño de la vena, la presencia de colaterales, o la ecogenicidad del trombo. Pero, debido a su imprecisión, no es posible tomar una decisión terapéutica con seguridad. Tampoco las últimas tecnologías aplicadas a equipos de eco-Doppler con uso clínico –color, power, sono-CT– parecen ofrecer beneficios sobre la simple técnica de compresión.

### **Valoración de la regresión del trombo mediante eco-Doppler con compresión**

Después de un primer episodio de TVP, la tasa de normalización a los 6 meses se ha estimado en 24-44% [60] de pacientes o 70-78% de segmentos venosos [64,65]. Diversos factores empeoran las tasas de normalización, como son: la edad [66], la inmovilidad [67], un episodio previo de TVPR [66], o la cantidad de trombo [59,60,64,65,68-73], el grado de

occlusión del trombo inicial [68], y la duración de los síntomas anteriores al tratamiento [68].

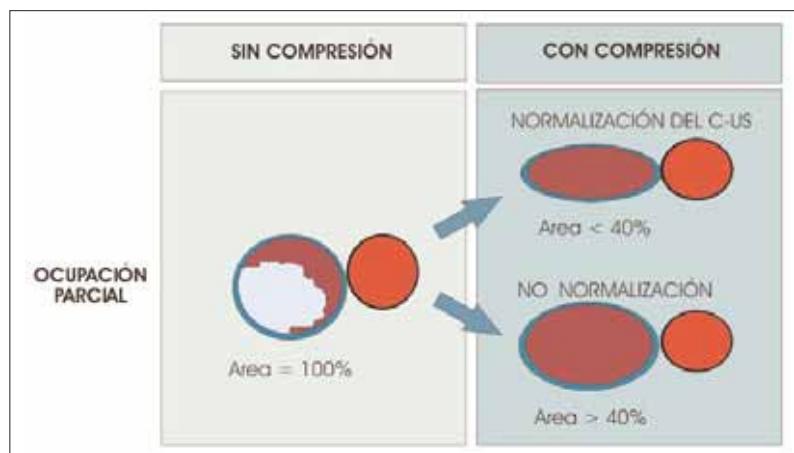
En un estudio realizado por Piovella et al [74] se monitorizaron prospectivamente las tasas de normalización del eco-Doppler con compresión, en pacientes consecutivos con una TVP sintomática y asintomática. El CUS se realizó sólo femoral y poplíteamente, midiendo los diámetros mayor y menor antes y después de la compresión. Arbitrariamente se definió

la normalidad como aquellos segmentos venosos donde el trombo residual ocupaba, tras una máxima compresión, menos del 40% del área de la vena calculada en ausencia de compresión (Fig. 3).

En los pacientes con sospecha de TVPR se utilizaron los siguientes criterios:

- Si previamente existía una completa normalización, un nuevo segmento no compresible en el mismo punto se consideró diagnóstico de TVPR.
- En ausencia de un estudio previo con completa normalización, se diagnosticó una TVPR si existía un trombo oclusivo en el mismo punto donde previamente existía un trombo no oclusivo.
- También la TVPR se diagnosticó si existía un segmento venoso no compresible donde previamente existía un segmento venoso completamente compresible en la misma extremidad donde se había diagnosticado la TVP.

El tiempo medio de normalización fue de 3,4 meses en pacientes con una TVP postoperatoria, de 7,1 meses en pacientes ambulatorios no oncológicos y de 10,3 meses en pacientes oncológicos. Respecto a los sectores, el tiempo de normalización fue similar en el sector femoral y en el poplíteo (4,1 frente a 3,1 meses), pero fue de 8,4 meses cuando la afectación era femoropoplítea ( $p < 0,0001$ ). La TVPR o un nuevo



**Figura 3.** Definición de normalización con eco-Doppler tras una trombosis venosa profunda.

episodio de TVP –episodios de TVP en la pierna contralateral no afectada por la TVP inicial–, fue significativamente más frecuente en pacientes oncológicos (*odds ratio* = 5,11; IC 95%: 1,7-17,1;  $p = 0,004$ ) que en el resto de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, los episodios de TVPR ocurrieron en ausencia de normalización del eco-Doppler color (80%; rango: 48,4-95,1%). Estos hallazgos sugieren que en los pacientes con una TVP postoperatoria, aquellos que presenten una ausencia de normalización del eco-Doppler color a los tres meses deben mantenerse anticoagulados. Asimismo, en los pacientes oncológicos que presenten una resolución del trombo a los 6 o 12 meses, se puede plantear una retirada de la anticoagulación.

### Algoritmos diagnósticos en la trombosis venosa profunda recurrente

Basándonos en la información existente, podemos afirmar que es seguro diagnosticar la ausencia de TVP en pacientes sintomáticos en caso de CUS negativos seriados en sectores venosos proximales [63, 75], así como en pacientes con un solo CUS negativo asociado a una probabilidad clínica pretest (PCP) baja [76], o un dímero D negativo [49,77].

Una de las ventajas de este modelo es el estudio únicamente de las venas proximales (femoral y poplítea), ya que el registro de las venas soleogemelares es costoso en tiempo y, además, exige una mayor cualificación técnica. La especificidad del eco-Doppler en este sector todavía no se ha evaluado correctamente, aunque dos pequeños estudios recientes han obtenido un alto VPN [78,79]. Las consecuencias clínicas de una TVP soleogemelar tampoco están bien definidas.

Cuando se exploran únicamente las venas proximales (femoral y poplítea), se ha sugerido la necesidad de repetir la exploración una semana más tarde, si el resultado del test es negativo (test seriado), para detectar precozmente una posible extensión del trombo desde las venas soleogemelares. Este tipo de estrategia se ha validado [63]. Sin embargo, en pacientes sintomáticos sólo un 10-20% de los trombos detectados se encuentran aislados en las venas soleogemelares, y únicamente un 20-30% de ellos pueden extenderse eventualmente a venas proximales. Por esta razón, se considera que un test rutinario es ineficiente e inconveniente [80]. En efecto, estudios que han empleado esta estrategia de eco-Doppler seriado demuestran que existe un porcentaje muy bajo de pacientes (1-2%) con sospecha de TVP y CUS negativo y que se les diagnostica posteriormente una TVP proximal en un estudio eco-Doppler seriado [55,81]. Este resultado de los tests seriados no es coste-efectivo [82,83]. Tres estudios recientes han propuesto estudiar completamente el sistema venoso profundo, tanto las venas proximales como las distales. La obtención de un test negativo excluiría una TVP con seguridad [78,79,84].

Sin embargo, aunque estos estudios constituyen importantes aportaciones al diagnóstico de la TVP, no existen estudios prospectivos aleatorizados que demuestren que retirar la anticoagulación sobre la base de una sola exploración de eco-Doppler, tanto completa como focalizada a las venas proximales, sea seguro. Por ello, actualmente, las estrategias que

emplean las combinaciones de PCP, eco-Doppler y dímero D son ideales.

El modelo más frecuentemente utilizado para el diagnóstico de la TVP es el de predicción clínica de Wells (PCP), desarrollado por Wells et al en 1995. Los diferentes estudios son consistentes en demostrar que el modelo de predicción clínica de Wells es útil en la identificación clínica de pacientes que tienen menos de un 10% de probabilidad de tener una TVP, así como también en identificar pacientes con un riesgo alto de TVP y que, por tanto, requieren pruebas diagnósticas complementarias. El modelo de Wells es más fiable para TVP proximales que para TVP distales. Para las TVP proximales el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristics*) es de 0,79-0,92, mientras que para las TVP distales disminuye a 0,65-0,79. La asociación del dímero D al modelo mejora el diagnóstico.

Este modelo permite tratar a los pacientes en ausencia de tests objetivos, lo cual es muy importante en muchos lugares del mundo donde no están disponibles estas tecnologías, y también previenen de tratamientos innecesarios en pacientes que tienen que esperar varios días hasta que se pueda realizar el eco-Doppler. La seguridad de tratar pacientes con sospecha de TVP se ha demostrado claramente en cinco estudios recientes, mediante diferentes combinaciones de dímero D y PCP. Estos son los estudios:

- Una baja PCP y un SimpliRed negativo [85].
- Una no alta PCP y un análisis cuantitativo látex dímero D negativo [51].
- Un ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) dímero D negativo [50].
- Una no alta PCP y un ELISA dímero D negativo [86].
- Una diferente PCP y un SimpliRed negativo o análisis cuantitativo látex dímero D negativo [87].

Hirsh y Lee han propuesto recientemente un algoritmo diagnóstico para la TVPR [88] similar al usado para diagnosticar a aquellos pacientes con un primer

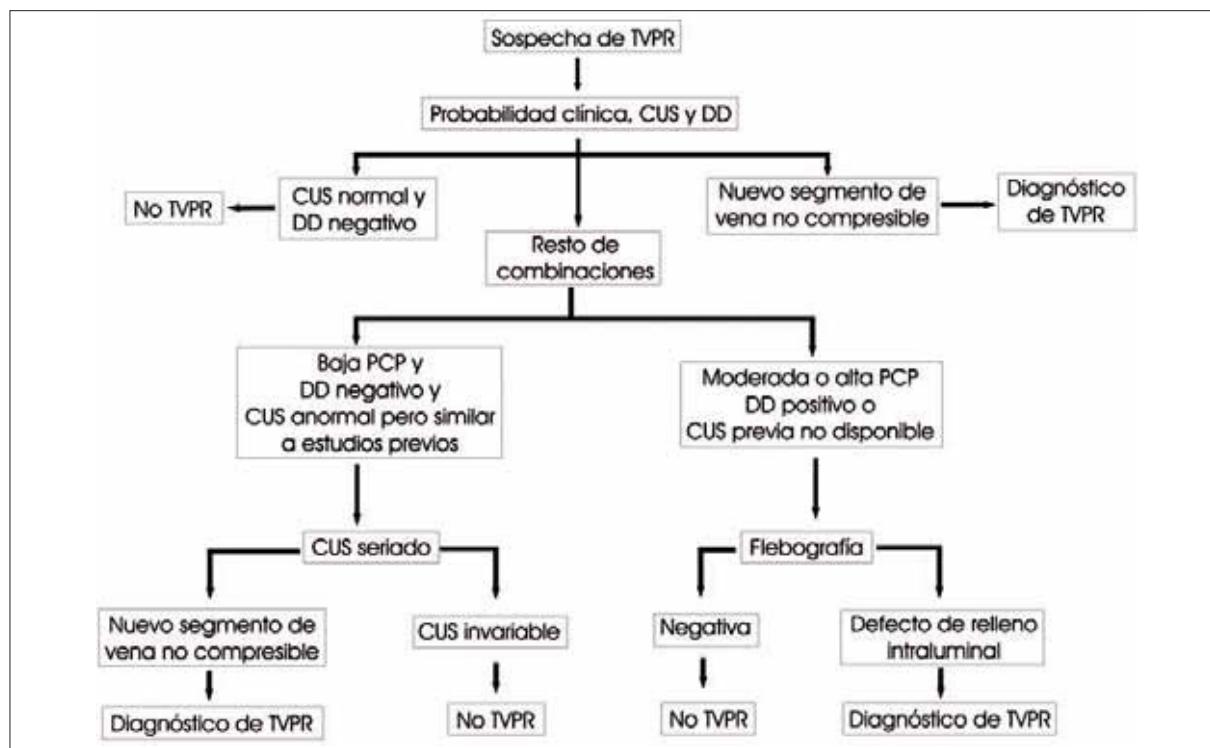


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la trombosis venosa profunda recurrente.

episodio de TVP. A todos los pacientes con sospecha de TVPR se les realiza un eco-Doppler, dímero D y PCP. Sin embargo, para poder valorar el resultado del eco-Doppler es preciso disponer de un eco-Doppler de control en el período inicial. A un incremento en más de 4 mm en el diámetro de la vena comprimida, en un segmento previamente afectado, se le ha atribuido un alto poder diagnóstico para la TVPR [62]. La utilización del método del SimpliRed-dímero D también es muy útil para descartar la existencia de una TVPR. Aunque el dímero D no se ha evaluado en este contexto de TVPR, no hay ninguna razón para sospechar que un dímero D negativo no sea tan preciso para descartar una TVPR como lo es en un primer episodio de TVP. Basándose en estas consideraciones, Hirsh y Lee confirmaron el diagnóstico de una TVPR si existía algún segmento nuevo no compresible en el eco-Doppler. Alternativamente, se descartaba la recurrencia si el paciente tenía un eco-

Doppler negativo y un dímero D negativo. En pacientes donde existe una alta sospecha clínica, u otras combinaciones de dímero D y eco-Doppler, se requiere una exploración seriada con eco-Doppler, o una flebografía. En situaciones donde existe un dímero D positivo y se carece de estudios control con eco-Doppler, puede también ser útil realizar una flebografía que busque defectos intraluminales típicos de una TVP aguda [89].

En la figura 4 se demuestra el algoritmo de esta actuación.

#### Aplicación del teorema de Bayes a los algoritmos diagnósticos

El teorema de Thomas Bayes nos proporciona una regla mediante la cual podemos actualizar la probabilidad estimada de una determinada hipótesis. Para ello debemos calcular la tasa de probabilidad: probabilidad postest = probabilidad pretest × tasa de probabilidad.

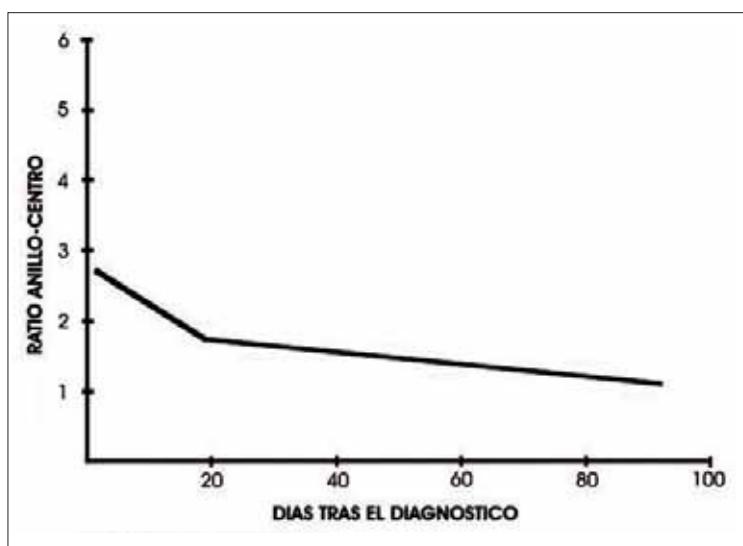


Figura 5. Disminución de la ratio de intensidad de la resonancia magnética con el paso del tiempo.

La tasa de probabilidad para un determinado test es la probabilidad de obtener un determinado resultado para una condición, dividido por la probabilidad de obtener ese mismo resultado en ausencia de dicha condición.

Para un test positivo, la tasa de probabilidad será: sensibilidad / (1 – especificidad). Para un test negativo, la tasa de probabilidad será: (1 – sensibilidad) / especificidad.

Por ejemplo, un paciente con una moderada probabilidad de tener una TVP en el PCP del 17%, tiene un resultado dímero D negativo con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 44%. Podemos calcular la probabilidad postest del modo siguiente:

$$\text{Probabilidad pretest} = 0,17 / (1 - 0,17) = 0,17 / 0,83.$$

$$\text{Tasa de probabilidad (negativa)} =$$

$$(1 - 0,96) / 0,44 = 0,04 / 0,44.$$

$$\text{Probabilidad postest} =$$

$$(0,17 \times 0,04) / (0,83 \times 0,44) = 0,0186.$$

$$\text{Probabilidad postest} = 0,0186 / (1 + 0,0186) = 0,018.$$

Por tanto, después de un test dímero D negativo, podemos estimar la probabilidad en un 1,8%.

## Resonancia magnética

Según un reciente metaanálisis [90], la sensibilidad media estimada de la RM para la TVP es del 91,5% (IC 95%: 87,5-94,5%), y la especificidad media es del 94,8% (IC 95%: 92,6-96,5%). La sensibilidad para una TVP proximal fue mayor que la sensibilidad para una TVP distal (93,9% frente a 62,1%). Por tanto, la RM tiene una sensibilidad y especificidad similar al eco-Doppler para el diagnóstico de TVP. Sin embargo, dado el coste y la falta de disponibilidad para realizar una RM, así como la administración de contraste IV (gadolino), es claro que la RM difícilmente

sustituirá al eco-Doppler como primera línea de investigación de la TVP. Sin embargo, ofrece una buena alternativa para aquellos casos donde el eco-Doppler es inadecuado o con resultados no satisfactorios.

Una característica de la RM es su capacidad para distinguir un proceso inflamatorio agudo de otro crónico. La TVP aguda provoca una fuerte reacción inflamatoria en la pared venosa y en los tejidos circundantes, caracterizado por un infiltrado de neutrófilos y seguido por una extravasación de macrófagos dentro de la pared venosa [91,92]. Esta inflamación puede detectarse mediante una venografía realizada con RM y potenciada con gadolinio, manifestándose durante el período agudo como un realce del contraste en la pared de la vena, que disminuye con el paso del tiempo.

Es posible medir la intensidad del realce en la periferia de la vena y en la parte central, y compararla con la vena contralateral. También se puede calcular una ratio de intensidad entre la zona periférica de la vena y la central.

Mediante RM potenciada con gadolinio, las venas con una TVP aguda demuestran una señal brillante en las secuencias de recuperación por inver-

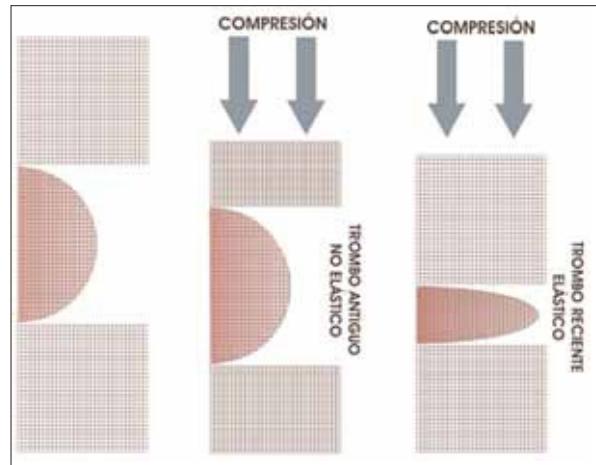
sión, así como un aumento de la señal tras la potenciación con gadolinio. Este aumento de la señal es mayor cuando el trombo está adherido a la pared, a diferencia de situaciones donde existe paso de flujo a través de algún canal, donde se pierde este efecto de potenciación. Froehlich et al publicaron en el año 1997 un trabajo que analizaba estos cambios [93], utilizando un estudio de regresión lineal de la ratio de intensidad entre el anillo y el centro. La relación no fue lineal, sino que existía una disminución en la medida de este índice a partir del día 14 (Fig. 5). Esta pérdida de intensidad de la señal con el paso del tiempo parece que obedece a cambios anatomo-patológicos, en relación con la organización del trombo y la disminución de la inflamación.

### Perspectivas de futuro

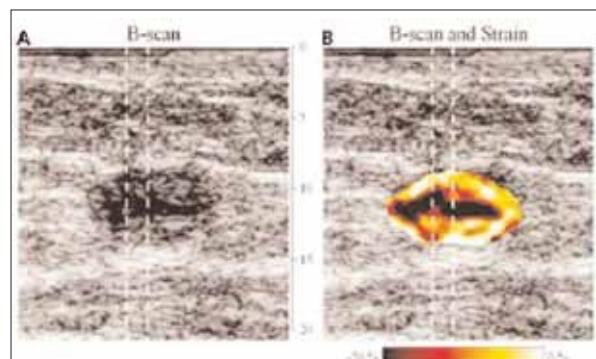
Recientemente se ha descrito una nueva técnica, denominada imagen de elasticidad sonográfica (IES), basada en un método indirecto de análisis de la dureza del trombo, con resultados muy prometedores [94]. Se acepta que un trombo venoso se endurece a medida que avanza su edad y, midiendo la dureza del tejido, es posible determinar la edad del trombo.

La técnica es muy similar a la utilizada en un estudio simple de TVP mediante compresión ultrasonica secuencial. La compresión provocará un desplazamiento de las estructuras y su representación como señal en modo B. Siguiendo el rastro de su movimiento, podemos calcular la elasticidad de los tejidos. Mediante un programa informático, se estima el desplazamiento de los píxeles; según el mayor o menor desplazamiento se representará como una menor o mayor intensidad de color (Fig. 6).

Las propiedades elásticas del trombo se calculan aplicando el módulo de Young [95].



**Figura 6.** Mediante el cálculo del desplazamiento de las partículas con la presión, se puede medir indirectamente la dureza de los tejidos y la edad estimada del trombo.



**Figura 7.** La imagen de elasticidad sonográfica permite diferenciar entre trombosis venosa profunda aguda y crónica: cuanto más oscura es la escala de color, más reciente es el trombo.

Rubin et al [96] estudiaron las diferencias en una población de 52 individuos, 26 con TVP aguda y 28 con TVP crónica. Mientras que la deformación normalizada era de 2,78 en los casos de TVP agudas, en los de TVP crónicas fue de 0,94, diferencia altamente significativa. Basado en estos hallazgos, la IES puede ayudar a diferenciar un trombo agudo de una zona adyacente ocupada por un trombo residual (Fig. 7).

## Bibliografía

1. Koopman MM, Buller HR, Ten Cate JW. Diagnosis of recurrent deep vein thrombosis. *Haemostasis* 1995; 25: 49-57.
2. Büller HR, Lensing AWA, Hirsh J, Ten Cate JW. Deep vein thrombosis: new noninvasive diagnostic tests. *Thromb Haemost* 1991; 66: 133-7.
3. Hull RD, Carter CJ, Jay RM, Ockelford PA, Hirsch J, Turpie AG, et al. The diagnosis of acute, recurrent, deep-vein thrombosis: a diagnostic challenge. *Circulation* 1983; 67: 901-6.
4. Meissner MH, Caps MT, Bergelin RO, Manzo RA, Strandness E. Propagation, rethrombosis and new thrombus formation after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1995; 22: 558-67.
5. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
6. Douketis JD, Kearon CB, Bates S, Duku E, Ginsberg JS. The risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-62.
7. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo R, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 155: 1-7.
8. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
9. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-8.
10. Trujillo-Santos J, Herrera S, Page A, Soto J, Raventós A, Sánchez R, et al. Predicting adverse outcome in outpatients with acute deep vein thrombosis. Findings from the RIETE registry. *J Vasc Surg* 2006; 44: 789-93.
11. Christiansen SC, Cannegieter S, Koster T, Vandebroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293: 2352-61.
12. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C, and protein S. *Haematologica* 2006; 91: 695.
13. Asherson RA, Bagulay E, Pal C, Hughes GR. Antiphospholipid syndrome: five year follow-up. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 805-10.
14. Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, Turner C, Denburg JA, et al. The relation of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study. *Thromb Haemost* 1991; 66: 520-4.
15. Rosolove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303-8.
16. Derkzen RHWM, De Groot PHG, Kater L. Patients with anti-phospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long-term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689-92.
17. Viana JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, López-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study in 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
18. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F. The management of thrombosis in antiphospholipid antibodies syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
19. Rickles FR, Edwards LE. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62: 14-31.
20. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
21. Prandoni P. Risk factors of recurrent venous thromboembolism: the role of residual vein thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33: 351-3.
22. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. Incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769-74.
23. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
24. Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR. Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-5.
25. Hull R, Raskob GE, Pineo GF. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-82.
26. Hull R, Delmore T, Genton E. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 855-8.
27. Hull R, Delmore T, Carter C. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 189-94.
28. Fink AM, Mayer W, Steiner A. Extent of thrombus evaluated in patients with recurrent and first deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2002; 36: 357-60.
29. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med* 2001; 110: 515-9.
30. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes DPM. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320: 342-5.
31. Heijboer H, Buller HR, Lensing AWA, Turpie AGG, Colly LP, 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: 1365-9.
32. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998; 279: 1094-9.
  33. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972; 104: 134-44.
  34. Kahn SR, Joseph L, Grover SA, Leclerc JR. A randomized management study of impedance plethysmography vs contrast venography in patients with a first episode of clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2001; 102: 15-24.
  35. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002; 136: 89-98.
  36. Couson F, Bounameaux C, Didier D, Geiser D, Meyerovitz MF, Schmitt HE, et al. Influence of variability of interpretation of contrast venography for screening of postoperative deep venous thrombosis on the results of a thromboprophylactic study. *Thromb Haemost* 1993; 70: 573-5.
  37. Illescas FF, Lerclerc J, Rosenthal L, Wolfson C, Rush C, Herba MJ, et al. Interobserver variability in the interpretation of contrast venography, technetium-99m red blood cell venography and impedance plethysmography for deep vein thrombosis. *Can Assoc Radiol J* 1990; 41: 264-9.
  38. Coel MN. Adequacy of lower limb venous opacification: comparison of supine and upright phlebography. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134: 163-5.
  39. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972; 104: 134-44.
  40. Huisman MV, Büller HR, Ten Cate JW. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. The Amsterdam General Practitioner Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 823-8.
  41. Bates SM, Lister-James J, Julian JA, Taillefer R, Moyer BR, Ginsberg JS. Imaging characteristics of a novel technetium Tc 99m-labeled platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist in patients with acute deep vein thrombosis or a history of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 452-6.
  42. Bosson JL, Barro C, Satger B, Carpentier PH, Polack B, Pernod G. Quantitative high D-dimer value is predictive of pulmonary embolism occurrence independently of clinical score in a well-defined low risk factor population. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 93-9.
  43. Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities. A multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis and prevalence. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2613-8.
  44. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109: 357-61.
  45. Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson DR. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2001; 115: 140-4.
  46. Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem* 2004; 50: 1136-47.
  47. Sie P, Cadroy Y, Elias A, Boccalon H, Boneu B. D-dimer levels in patients with long-term antecedents of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72: 161-2.
  48. D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassini L, Pittet JL, Dupuy G, Crippa L. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 75: 412-6.
  49. 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. The Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ* 1998; 317: 1037-40.
  50. 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: 190-5.
  51. Bates SM, Kearon C, Crowther M, Linkins L, O'Donnell M, Douketis J, et al. A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 787-94.
  52. Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Negative D-dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 839-45.
  53. Van der Graaf F, Van den Borne H, Van der Kolk M, De Wild PJ, Janssen GW, Van Uum SH. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing-comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000; 83: 191-8.
  54. Oger E, Leroyer C, Bressollette L, Nonent M, Le Moigne E, Bizais Y, et al. Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-Dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 65-70.
  55. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster diagnostic imaging practice guidelines initiative. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663-77.
  56. Blaivas M, Lambert MJ, Harwood RA, Wood JP, Konicki J. Lower-extremity Doppler for deep venous thrombosis –can emergency physicians be accurate and fast? *Acad Emerg Med* 2000; 7: 120-6.
  57. Atri M, Herba MJ, Reinhold C, Leclerc J, Ye S, Illescas FF, et al. Accuracy of sonography in the evaluation of calf deep vein thrombosis in both postoperative surveillance and symptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 1361-7.
  58. Levine MN, Hirsh J, Gent M. Optimal duration of oral anti-coagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with deep vein thrombosis [abstract]. *Thromb Haemost* 1993; 69: 982.
  59. Heijboer H, Jongbloets LMM, Büller HR, Lensing AWA, Ten Cate JW. The clinical utility of real-time compression ultrasonography in the diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiol Scand* 1992; 33: 297-300.

60. Murphy TP, Cronan JJ. Evolution of deep venous thrombosis: a prospective evaluation with US. *Radiology* 1990; 177: 543-8.
61. Koopman MMW, Jongbloets LMM, Lensing AWA, Büller HR, Ten Cate JW. Clinical utility of a quantitative B-mode ultrasonography method in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis [abstract]. *Thromb Haemost* 1993; 69: 623.
62. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993; 88; 1730-5.
63. Cogo A, Lensing AWA, 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. *BMJ* 1998; 316; 17-20.
64. Caprini JA, Arcelus JI, Hoffman KN, Size G, Laubach M, Traverso CI, et al. Venous duplex imaging follow up of acute symptomatic deep vein thrombosis of the leg. *J Vasc Surg* 1995; 21: 472-6.
65. Rosfors S, Eriksson M, Leijd B, Nordstrom B. A prospective follow up study of acute deep venous thrombosis using color duplex ultrasound, phlebography and venous occlusion plethysmography. *Int Angiol* 1997; 16: 39-44.
66. Cronan JJ, Leen V. Recurrent deep vein thrombosis. Limitations of US. *Radiology* 1989; 170: 739-42.
67. Lim AC, Roth EJ, Green D. Lower limb paralysis: its effect on the recanalization of deep-vein thrombosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 331-3.
68. Mantoni M. Deep venous thrombosis. Longitudinal study with duplex US. *Radiology* 1991; 179: 271-3.
69. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. *J Vasc Surg* 1995; 21: 307-12.
70. Franzbeck UK, Schalch I, Jager KA, Schneider E, Grimm J, Bollinger A. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich study). *Circulation* 1996; 93: 74-9.
71. Franzbeck UK, Schalch I, Bollinger A. On the relationship between changes in the deep veins evaluated by duplex sonography and the postthrombotic syndrome 12 years after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1109-12.
72. Baud JM, Stephanos L, Ribadeau-Dumas C, Louvet D, Lemasson P, Bosson JL, et al. Short- and medium-term duplex sonography follow-up of deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Clin Ultrasound* 1998; 26: 7-13.
73. Van Ramshorst B, Van Bemmelen PS, Hoeneveld H, Faber JA, Eikelboom BC. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. *Circulation* 1992; 86: 414-9.
74. Piovella F, Crippa L, Barone M, D'Angelo S, Serafini S, Galli L, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with DVT recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002; 87: 515-22.
75. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, Durica SS, Comp PC, George J, et al. Predictive value of compression ultraso-
- nography for deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Ann Intern Med* 2000; 160: 309-13.
76. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-8.
77. Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, Verlato F, Beckers EA, Koopman MM, et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 907-11.
78. Elias A, Maillard L, Elias M, Alquier C, Guidolin F, Gauthier B, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89: 221-7.
79. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Oettler W, Schmidt B, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 228-34.
80. Wells PS. Advances in the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 31-40.
81. Wells PS, Lensing AWA, Davidson BL, Prins MH, Hirsh J. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 47-53.
82. Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2000; 110: 33-40.
83. Hillner BE, Philbrick JT, Becker DM. Optimal management of suspected lower-extremity deep vein thrombosis. An evaluation with cost assessment of 24 management strategies. *Arch Intern Med* 1992; 152: 165-75.
84. Stevens SM, Elliot CG, Chan KJ, Egger MJ, Ahmed KM. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 985-91.
85. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Crowther M, Brill-Edwards P, Weitz JI, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001; 135: 108-11.
86. Schutgens RE, Ackerman P, Haas FJ, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, et al. Combination of a normal d-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation* 2003; 107: 593-7.
87. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-35.
88. Hirsh J, Lee AYY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002; 99: 3102-10.
89. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; The Haemostasis and Thrombosis Task Force of British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haematol* 2004; 124: 15-25.

90. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, Van Beek EJR. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2007; 17: 175-81.
91. Downing LJ, Strieter RM, Kadall AM, Wilke CA, Brown SL, Wroblewski SK. Neutrophils are the initial cell type identified in deep venous thrombosis induced wall inflammation. ASAIO J 1996; 42: 677-82.
92. Wakefield TW, Greenfield LF, Rolfe MW, DeLucia A III, Strieter RM, Abrams GD, et al. Inflammatory and procoagulant mediator interactions in an experimental baboon model of venous thrombosis. Thromb Haemost 1993; 69: 164-72.
93. Froehlich JB, Prince MR, Greenfield LJD, Downing J, Shah NL, Wakefield TW. 'Bull's eye' sign on gadolinium enhanced magnetic resonance venography determines thrombus presence and age: a preliminary study. J Vasc Surg 1997; 26: 809-16.
94. Rubin JM, Xie H, Kim K. Sonographic elasticity imaging of acute and chronic deep venous thrombosis in humans. J Ultrasound Med 2006; 25: 1179-86.
95. Xie H, Kim K, Aglyamov SR, Emelianov SY, O'Donnell M, Weitzel WF, et al. Mechanical measurement in aging DVT in rats. Ultrasound Med Biol 2005; 31: 1351-9.
96. Rubin JM, Aglyamov SR, Wakefield TW, O'Donnell M, Emelianov SY. Clinical application of sonographic elasticity imaging for aging of deep venous thrombosis. J Ultrasound Med 2003; 22: 443-8.

#### THE RELIABILITY OF NON-INVASIVE DIAGNOSTIC TESTS IN RECURRING DEEP VEIN THROMBOSIS

**Summary.** Introduction. *The clinical signs and symptoms of recurring deep vein thrombosis (RDVT) can be very anodyne, and may easily be confused with the symptomatology produced by a post-thrombotic syndrome. Diagnostic errors have very important effects because false positives mean carrying out a possibly indefinite treatment with anticoagulant drugs and false negatives expose the patient to new episodes of RDVT and/or a pulmonary embolism. Development. In this review the pathophysiological mechanisms of RDVT will be discussed and we will also evaluate the different diagnostic tests and their reliability. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 155-72]*

**Key words.** Doppler. Phlebography. Postphlebitic syndrome. Thrombophlebitis. Ultrasonography. Venous thrombosis.